

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**RICARDO SAAD HENRIQUES**

**CUSTOS DO TRATAMENTO DO PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 SOB A  
PERSPECTIVA DO SUS**



**CURITIBA  
2016**

**RICARDO SAAD HENRIQUES**

**CUSTOS DO TRATAMENTO DO PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 SOB A  
PERSPECTIVA DO SUS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Insumos, Medicamentos e Correlatos, linha de pesquisa Avaliações de Tecnologias em Saúde, do setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Astrid Wiens  
Co-Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

**CURITIBA  
2016**

Henriques, Ricardo Saad

Custos do tratamento do paciente diabético tipo 2 sob a perspectiva SUS / Ricardo Saad  
Henriques – Curitiba, 2016  
120 f. : il ; 30 cm

Orientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. 2016

Inclui bibliografia

1. Diabetes. 2. Diabetes tipo 2. 3. Custo da doença. 4. Custo do Diabetes. I. Souza, Astrid Wiens. II. Pontarolo, Roberto. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.462

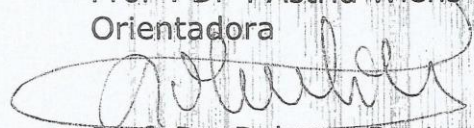
## **TERMO DE APROVAÇÃO**

**RICARDO SAAD HENRIQUES**

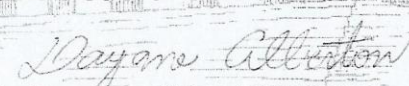
**Título: "Custos do tratamento do paciente diabético tipo 2 sob a perspectiva do SUS"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, medicamentos e correlatos.

  
Profª. Drª. Astrid Wiens Souza  
Orientadora

  
Prof. Dr. Roberto Pontarolo  
Co-orientador

  
Drª. Inajara Rotta  
Universidade Federal do Paraná

  
Profª. Drª. Dayane Alberton  
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 29 de fevereiro de 2016.

Ao meu único alicerce, que com a maestria de um verdadeiro equilibrista serviu de uma sólida fundação na edificação do meu ser. Minha mãe, Miriam.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus orientadores, Profa. Dra. Astrid Wiens e Prof. Dr. Roberto Pontarolo, por todo apoio e paciência.

A todos os meus amigos, seja da época de graduação, os de longa data e as novas amizades feitas durante este processo que sempre estiveram comigo.

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPR.

A funcionária do Setor de Planejamento do Hospital de Clínicas da UFPR, Valéria Filomena de Oliveira, a Diretora Técnica do Consórcio Paraná, Mônica Cavichiolo Grochocki e a Chefe de Divisão de Assistência Farmacêutica Básica e Medicamentos Estratégicos do CEMEPAR, Margely Nunes de Souza pelas informações cedidas.

As funcionárias do arquivo do HC-UFPR pela gentileza de me fornecer e ajudar com os prontuários médicos utilizados no trabalho.

“Logic will get you from A to B.  
Imagination will take you everywhere.”

(“A lógica o leva de A a B. A imaginação o  
leva a qualquer lugar.”)

Albert Einstein



## RESUMO

**Introdução:** O diabetes mellitus é uma das principais doenças metabólicas e atinge 382 milhões de pessoas em todo o mundo, representando 8,3% da população mundial adulta (20-79 anos). Cerca de 90% desta população apresenta o diabetes mellitus tipo 2. O Brasil é o quarto país com mais casos da doença, 11,9 milhões de pessoas, tendo uma prevalência de 9%. No ano de 2013 o diabetes representou 11% do gasto total com saúde no mundo, 548 bilhões de dólares. Tendo em vista que os recursos em saúde são finitos aliado ao grande impacto da doença, surge a necessidade de estudos que apresentem os subsídios necessários para que os tomadores de decisão em saúde possam alocar estes recursos da melhor maneira possível. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo realizar uma avaliação dos custos e o perfil dos pacientes diabéticos tipo 2 tratados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). **Metodologia:** Com um estudo de caráter exploratório, retrospectivo e abordagem quantitativa, foram utilizados os prontuários de pacientes diabéticos tipo 2 em acompanhamento no HC-UFPR nos anos de 2012, 2013 e 2014, com idade superior a 18 anos e com ao menos uma consulta no ambulatório de endocrinologia no período de 12 meses. Na coleta de dados foi analisado o ano anterior à última consulta de cada paciente no ambulatório de endocrinologia. Foram coletados dados de perfil (sexo, idade), valores de exames laboratoriais e comorbidades dos pacientes. O uso de recursos foi determinado pelos medicamentos prescritos, exames realizados, número de consultas e internações relacionadas ao diabetes. Com estes foi possível calcular o custo total de cada paciente, chegando ao custo total de toda a coorte avaliada. Foram realizadas análises estatísticas descritivas e testes de associação. **Resultados:** Foram coletados dados de 726 pacientes diabéticos tipo 2 com média de idade de 62 ±11 anos, sendo 68,7% do sexo feminino. De todos os pacientes, 84,4% estavam com sobrepeso ou algum grau de obesidade. A grande maioria dos pacientes apresentava hipertensão e/ou dislipidemias, representando 76,9% e 76,5% do total respectivamente. Por meio dos critérios adotados pela Associação Americana de Diabetes de controle da glicemia ( $HbA1c < 7,0\%$ ), foi constatado que 67,2% estava com controle glicêmico não adequado. Com relação aos custos foi obtido uma mediana de R\$ 681,21/paciente/ano (pppa). A mediana de gastos com medicamentos foi de R\$ 482,36/pppa. Para os exames a mediana de gastos foi de R\$ 139,97/pppa. Com relação às consultas os pacientes obtiveram uma mediana de gastos de R\$ 30,00/pppa. Dos 726 pacientes apenas 30 foram internados pelo menos uma vez por motivos relacionados ao diabetes no ano avaliado de cada paciente. Estes obtiveram uma mediana de gastos de R\$ 13.514,97/pppa. Este 4,1% de pacientes internados correspondeu a um custo aproximado de 53,1% (R\$ 583.329,19) do gasto total de todos os pacientes avaliados (R\$ 1.098.423,69).

Palavras-chave: Diabetes, Diabetes tipo 2, custo da doença, custo do Diabetes



## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes is one of the main metabolic diseases and affects 382 million people in the world, representing 8.3% of the adult world population (20-79 years). About 90% of this population has the type 2 diabetes. Brazil is the fourth country with most disease cases, 11.9 million people, with a 9% prevalence. In the year of 2013 diabetes represented 11% of all the health expenditures in the world, USD 548 billion. In view of the health resources are finite allied with the impact of that this disease represents, leads to a need for studies that show information necessary for the decision makers to allocate these resources in the best way possible. **Objective:** The aim of this study was to perform an evaluation of costs and the profile of type 2 diabetes patients treated in the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná (HC-UFPR). **Metodology:** With an exploratory retrospective study with quantitative approach, it was used the medical records of type 2 diabetes patients treated in HC-UFPR in the years of 2012, 2013 and 2014, with 18+ years old and with at least one endocrinology consultation in the period of 12 months. It was assessed the year before the last consultation of each patient in the endocrinology clinic. It was collected patients profile (gender, age), lab exams values and comorbidities. The resource use was determined by the prescribed medications, lab exams, number of consultations and diabetes related hospitalizations. Then the costs of each patient were calculated reaching the total cost of the assessed cohort. Descriptive statistics and association tests were performed. **Results:** Data from 726 type 2 diabetes patients were collected with mean age of 62  $\pm$ 11 years, where 68.7% were women. From all patients, 84.4% were overweight or with some degree of obesity. Most of them showed hypertension and/or dyslipidemia, representing 76.9% and 76.5% of the total respectively. Through the American Diabetes Association criteria of good glycemic control (HbA1c < 7.0%), it was noted that 67.2% were with inadequate glycemic control. Regarding the costs it was reached a median of BRL 681/patient/year (pppy). The median of medication was BRL 482/pppy. For lab exams the median was BRL 140/pppy. Consultations represented a median of BRL 30/pppy. From the 726 patients, only 30 were hospitalized, at least once, by diabetes related causes, in the year assessed of each patient. They obtained a median of BRL 13,515/pppy. These 4.1% hospitalized patients obtained an approximate cost of 53.1% (BRL 583,329) of the total costs from all patients analyzed (BRL 1,098,424).

Keywords: Diabetes, Type 2 diabetes, cost of illness, Diabetes costs

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	PAÍSES COM MAIOR NÚMERO DE DIABÉTICOS EM 2015 (20-79 ANOS).....	23
FIGURA 2 -	PREVALÊNCIA DE CASOS DE DIABETES DIAGNOSTICADOS EM CIDADES BRASILEIRAS.....	23
FIGURA 3 -	PREVALÊNCIA DO DIABETES NO BRASIL ENTRE 2006 E 2010.....	25
FIGURA 4 -	ESTRUTURA PRÓ-INSULINA E GRÂNULO SECRETOR.....	26
FIGURA 5 -	CAPTAÇÃO DA GLICOSE PELA CÉLULA E SEUS PRODUTOS METABÓLICOS.....	27
FIGURA 6 -	DIAGRAMA DE LIBERAÇÃO BIFÁSICA DE INSULINA EM RESPOSTA A GLICOSE.....	28
FIGURA 7 -	MECANISMO BÁSICO DE ESTÍMULO DE INSULINA PELA GLICOSE.....	29
FIGURA 8 -	FARMACOCINÉTICA DE PREPARAÇÕES DE INSULINA EXÓGENA.....	41
FIGURA 9 -	INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR DOENÇAS CRÔNICAS NO BRASIL (2000/2009).....	42
FIGURA 10 -	ESQUEMA DE HIERARQUIZAÇÃO DAS ÁREAS DA ECONOMIA DA SAÚDE.....	44
FIGURA 11 -	PONTE ENTRE A TOMADA DE DECISÃO E A PESQUISA.....	45
FIGURA 12 -	ESQUEMA EXPLICATIVO DO CONCEITO DE INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	56

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE DIABETES NO BRASIL POR AUTORRELATO OU TESTE DE GLICOSE DE JEJUM.....	24
TABELA 2 -	METAS DE CONTROLE GLICÊMICO PARA PACIENTES DIABÉTICOS.....	32
TABELA 3 -	EXEMPLO HIPOTÉTICO DE DESCONTO.....	57
TABELA 4 -	EXEMPLO HIPOTÉTICO DE CUSTO <i>BACK-LOADED</i> .....	58
TABELA 5 -	EXEMPLO HIPOTÉTICO DE CUSTO <i>FRONT-LOADED</i> .....	59
TABELA 6 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS PACIENTES....	67
TABELA 7 -	PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES.....	68
TABELA 8 -	VALORES DE HEMOGLOBINA GLICADA.....	70
TABELA 9 -	FREQUÊNCIA DE EXAMES DE HbA1c POR GRUPO.....	70
TABELA 10 -	COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES.....	71
TABELA 11 -	COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES EM DIFERENTES VALORES DE HbA1c.....	74
TABELA 12 -	PACIENTES COM HIPERTENSÃO EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS.....	75
TABELA 13 -	GASTO TOTAL COM MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS.....	76
TABELA 14 -	INSULINOTERAPIA EM PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO.....	76
TABELA 15 -	GASTO TOTAL COM MEDICAMENTOS RELACIONADOS A PROBLEMAS CARDIOVASCULARES E DISLIPIDEMIAS.....	78
TABELA 16 -	CONSULTAS DE PACIENTES AMBULATORIAIS.....	83

TABELA 17 - VALORES DE DIÁRIAS DAS UNIDADES DE INTERNAÇÃO.....	86
TABELA 18 - VALORES TOTAIS POR COMPONENTE DE CUSTO.....	96
TABELA 19 - COMPARAÇÃO DE RESULTADOS COM DIFERENTES ESTUDOS DE CdD.....	97
TABELA 20 - CORRELAÇÃO ENTRE DIFERENTES COMPONENTES DE CUSTO.....	98
TABELA 21 - CORRELAÇÃO ENTRE CUSTO TOTAL E VARIÁVEIS.....	99

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	PARÂMETROS DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES .....	22
QUADRO 2 -	COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DO PLANO ALIMENTAR INDICADO PARA DIABÉTICOS.....	34
QUADRO 3 -	DEFINIÇÕES DE TIPOS DE AVALIAÇÕES FARMACOECONÔMICAS.....	50
QUADRO 4 -	DESCRIÇÃO DOS TIPOS DE CUSTO.....	51
QUADRO 5 -	CUSTOS E PERSPECTIVAS.....	55
QUADRO 6 -	CÁLCULO DO VALOR GASTO COM MEDICAMENTOS.....	65
QUADRO 7 -	GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO POR PROBLEMAS CARDÍACOS.....	87
QUADRO 8 -	GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO PARA COMPENSAÇÃO DO DIABETES.....	88
QUADRO 9 -	GASTO INDIVIDUAL COM INTERNAÇÃO POR PROBLEMAS RENAIIS.....	89
QUADRO 10 -	GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO POR PROBLEMAS CEREBROVASCULARES.....	89
QUADRO 11 -	GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO POR PROBLEMAS RELACIONADOS A OUTRAS COMORBIDADES DO DIABETES..	90

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	FREQUÊNCIA DE COMORBIDADES EM PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO.....	73
GRÁFICO 2 -	FREQUÊNCIA DE COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES EM PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO.....	73
GRÁFICO 3 -	MEDIANA DE GASTOS COM MEDICAMENTOS PARA PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO.....	80
GRÁFICO 4 -	MEDIANA DE GASTOS COM EXAMES POR PACIENTE COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO.....	82
GRÁFICO 5 -	GASTOS COM CONSULTAS ENTRE PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO.....	85
GRÁFICO 6 -	GASTOS ENTRE PACIENTES COM E SEM COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES.....	92
GRÁFICO 7 -	GASTOS ENTRE PACIENTES COM E SEM COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES.....	93
GRÁFICO 8 -	GASTOS ENTRE PACIENTES COM E SEM AMBAS AS COMPLICAÇÕES MICRO E MACROVASCULARES.....	94
GRÁFICO 9 -	COMPARAÇÃO DE MÉDIA DE CUSTOS ENTRE COMPLICAÇÕES MICRO E MACROVASCULARES.....	94
GRÁFICO 10 -	COMPARAÇÃO DE MEDIANA DE CUSTOS ENTRE COMPLICAÇÕES MICRO E MACROVASCULARES.....	95
GRÁFICO 11	GASTOS TOTAIS ENTRE PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO.....	98
GRÁFICO 12 -	CORRELAÇÃO ENTRE CUSTOS TOTAIS, DE INTERNAÇÃO E MEDICAMENTOS.....	99

## LISTA DE SIGLAS

ADA	- <i>American Diabetes Association</i>
AMP	- Adenosina monofosfato
AMPK	- Adenosina monofosfato-ativado proteína quinase
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	- Adenosina trifosfato
ATS	- Avaliação de Tecnologias em Saúde
cAMP	- Monofosfato cíclico de adenosina
CEAF	- Componente Especializado de Atenção Farmacêutica
CEMEPAR	- Centro de Medicamentos do Paraná
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DAC	- Doença arterial coronariana
DAOP	- Doença arterial obstrutiva periférica
DGITS	- Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DOU	- Diário Oficial da União
ESCUDI	- Estudo de Custos do Diabetes
EUA	- Estados Unidos da América
FBPase	- Frutose 2,6-bifosfatase
GLP-1	- Peptídeo semelhante a glucagon
GLUT4	- Transportador de glicose isoforma 4
HbA1c	- Hemoglobina glicada
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i>
IMC	- Índice de massa corporal
IQ	- Intervalo Interquartil
NADH	- Dinucleótido de nicotinamida e adenina
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PAHO/WHO	- Organização Panamericana de Saúde/Organização Mundial da Saúde
PAI-1	- Inibidor do ativador de plasminogênio 1
PCDT	- Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PIB	- Produto Interno Bruto



PKA	- Proteína quinase A
RENAME	- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCTIE	- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SEPLAN-HC	- Setor de Planejamento do Hospital de Clínicas da UFPR
SIGTAP	- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS
SUS	- Sistema Único de Saúde
TNF- $\alpha$	- Fator de necrose tumoral alfa
TOTG	- Teste Oral de Tolerância a Glicose

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
2.1.	OBJETIVO GERAL .....	19
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>3.</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
3.1.	DIABETES MELLITUS.....	20
3.1.1.	Definição e conceitos .....	20
3.1.2.	Epidemiologia .....	22
3.1.3.	Patogênese .....	25
3.1.4.	Fatores de risco e complicações .....	30
3.1.5.	Tratamento .....	32
3.1.5.1.	Tratamento não medicamentoso para o paciente diabético .....	33
3.1.5.2.	Tratamento medicamentoso para o paciente diabético .....	35
3.1.5.2.1.	Hipoglicemiantes orais.....	35
3.1.5.2.2.	Agentes antidiabéticos que aumentam a secreção de insulina .....	35
3.1.5.2.3.	Agentes antidiabéticos que não aumentam a secreção de insulina .....	36
3.1.5.2.4.	Agentes antidiabéticos que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e que diminuem a secreção de glucagon.....	36
3.1.5.2.5.	Metformina.....	37
3.1.5.2.6.	Insulina .....	39
3.1.6.	Custos do diabetes.....	41
<b>3.2.</b>	<b>AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....</b>	<b>43</b>
3.2.1.	A ATS no Brasil .....	46
<b>3.3.</b>	<b>FARMACOECONOMIA.....</b>	<b>47</b>

3.3.1.	Definição e conceitos .....	47
3.3.2.	Tipos de avaliação econômica .....	48
3.4.	CUSTO DA DOENÇA (CdD) .....	50
3.4.1.	Custos .....	51
3.4.1.1.	Custos Diretos.....	52
3.4.1.2.	Custos Indiretos .....	52
3.4.1.2.1.	Método de PIB per capita .....	53
3.4.1.2.2.	Método de custo por atrito .....	53
3.4.1.2.3.	Método de disposição a pagar.....	53
3.4.1.2.4.	Comparando os métodos de custo indireto .....	53
3.4.2.	Perspectiva: quem paga a conta? .....	54
3.4.3.	Taxa de desconto.....	55
3.4.4.	Perspectiva de incidência e de prevalência .....	56
3.4.5.	Abordagem econométrica, de <i>top-down</i> e <i>bottom-up</i> .....	59
3.4.5.1.	Abordagem <i>top-down</i> .....	59
3.4.5.2.	Abordagem <i>bottom-up</i> .....	60
3.4.5.3.	Abordagem econométrica .....	60
3.4.6.	Definição da doença .....	60
3.4.7.	Comorbidades.....	61
<b>4.</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	62
4.1.	DESENHO DO ESTUDO .....	62
4.2.	LOCAL DE REALIZAÇÃO.....	62
4.3.	POPULAÇÃO.....	62
4.4.	AMOSTRAGEM .....	63
4.5.	DADOS COLETADOS .....	63

4.6.	USO DE RECURSOS .....	63
4.7.	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	66
4.8.	ASPECTOS ÉTICOS.....	66
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>67</b>
5.1.	PERFIL DOS PACIENTES.....	67
5.2.	USO DE RECURSOS .....	75
5.2.1.	Medicamentos.....	75
5.2.2.	Exames.....	81
5.2.3.	Consultas médicas e não-médicas.....	83
5.2.4.	Internações relacionadas ao diabetes .....	86
5.2.5.	Complicações do diabetes.....	92
5.3.	CUSTOS TOTAIS .....	95
<b>6.</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>101</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>102</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>103</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é uma das principais doenças metabólicas e o número de pacientes com esta patologia vem crescendo em todo mundo, sendo o diabetes tipo 2 representativo de 90% dos casos. No Brasil, o diabetes é a quinta causa de hospitalização e está entre as dez maiores causas de mortalidade. No mundo, projeções indicam que o diabetes terá impacto crescente sobre a perda de anos de vida por morte prematura e incapacidade, e que se deslocará de 11<sup>a</sup> para 7<sup>a</sup> causa de morte em 2030 (OLIVEIRA et al., 2009). Evidências nacionais mostram que o maior risco cardiovascular destes pacientes está diretamente relacionado ao perfil lipídico e é maior entre os pacientes com complicações microvasculares. O pobre controle glicêmico, por sua vez, é relacionado diretamente ao surgimento dessas complicações, entre elas, retinopatia, nefropatia e neuropatia (GOMES et al., 2009).

Apesar do impacto e da importância do diabetes para a sociedade brasileira, as taxas de controle da doença no país encontram-se entre as piores do mundo. Uma pesquisa realizada com 6.700 pacientes diabéticos em mais de vinte centros clínicos espalhados pelo país evidenciou que a taxa de controle glicêmico ( $HbA1c < 7\%$ ) entre os diabéticos tipo 2 é de apenas 25% (DOMINGUEZ, 2007). Outra pesquisa realizada entre os anos de 2006 e 2011 no Brasil, mostrou que a média de  $HbA1c$  de 5750 pacientes diabéticos tipo 2 era de  $8,6\% \pm 2,2\%$ . Esta mesma pesquisa indicou que, utilizando um critério mais flexível de controle da doença ( $HbA1c < 8\%$  ao invés de  $7\%$ ), apenas 48,5% dos pacientes encontravam-se com controle glicêmico adequado (VIANA et al., 2013).

A prevalência do diabetes tipo 2 tem aumentado em uma escala epidêmica, associado a uma considerável morbidade, mortalidade e custo através do mundo (POLINSKI et al., 2014). Aliado ao desenvolvimento de várias complicações crônicas como retinopatia, nefropatia, neuropatia, pé diabético, doenças vasculares, amputações, o diabetes tem elevado a carga econômica desafiando os sistemas de saúde. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os custos diretos relacionados ao diabetes aumentaram de 5 para 13% da verba anual de saúde por ano nos países, dependendo da prevalência e tratamentos locais (CAPORALE et al., 2014). No ano

2000, o total anual gasto com diabetes na América Latina e no Caribe foi de US\$ 60 bilhões, sendo US\$ 15 bilhões no México, US\$ 2,6 bilhões na América Central e US\$ 44,4 bilhões na América do Sul (ESCALANTE et al., 2014).

O problema principal é que os recursos disponíveis no sistema de saúde são limitados. Do outro lado existe os avanços tecnológicos na saúde e ciência e ainda o aumento das necessidades de uma população cada vez mais idosa (PRADELLI; WERTHEIMER, 2013). Sendo uma doença crônica, o diabetes gera gastos importantes com seu tratamento para o governo. Além disso, é uma doença que pode impossibilitar um indivíduo de trabalhar, tornando-o dependente do auxílio do governo para se manter. Estudos de custo de diabetes são escassos no Brasil. Todos estes problemas associados aos problemas que uma doença crônica pode trazer, o envelhecimento da população e a falta de políticas de prevenção ressaltam a importância do conhecimento do impacto que uma doença pode ter no orçamento público (GUIDONI et al., 2009).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Realizar uma avaliação dos custos despendidos com pacientes diabéticos tipo 2 atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Traçar o perfil clínico e farmacoterapêutico dos pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2 que compareceram à consultas no HC-UFPR por pelo menos 12 meses;

Calcular os custos médicos diretos relacionados ao cuidado ambulatorial e internações dos pacientes;



### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1. DIABETES MELLITUS

##### 3.1.1. Definição e conceitos

O diabetes mellitus é um grupo de distúrbios metabólicos oriundos da deficiência na produção de insulina com diferentes graus de resistência ocasionando a hiperglicemia (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015). Existem dois tipos principais de diabetes, tipo 1 e tipo 2. O diabetes tipo 1 acomete principalmente indivíduos jovens que já possuem uma predisposição genética para a doença. Nesta, a exposição de certos antígenos pelas células  $\beta$  (secretoras de insulina no pâncreas) gera uma resposta auto-imune. Este tipo de diabetes é o mais comum em crianças e adolescentes, porém pode aparecer em qualquer idade. Indivíduos mais jovens têm suas células  $\beta$  mais rapidamente destruídas e geralmente apresentam cetoacidose, já os adultos podem manter níveis de secreção de insulina suficientes para prevenir a cetoacidose por vários anos, o que caracteriza o diabetes autoimune latente. Quando 90% destas células forem destruídas já se manifestam os sintomas do diabetes.

O diabetes tipo 2, enfoque deste trabalho, atinge principalmente indivíduos obesos de idade adulta, onde quanto maior a idade, maior a chance de incidência, representando 90% dos casos de diabetes. Este tipo de diabetes é caracterizado pela combinação de um certo grau de resistência à insulina e uma perda relativa (e progressiva com o tempo) na capacidade de secreção deste hormônio suficiente para normalizar os níveis de glicose séricos. A hipertensão e a dislipidemia contribuem para o estado de hipercoagulabilidade, assim como a obesidade contribui para a resistência de insulina. Por estes e outros motivos que pacientes diabéticos tipo 2 apresentam um alto risco de desenvolver complicações macrovasculares além das complicações microvasculares (GUERRERO-BERROA; SCHMEIDLER; BEERI, 2014; RANG et al., 2008; TRIPLITT, 2014).

Existe outro tipo importante de diabetes, o diabetes gestacional. Este é caracterizado quando o diagnóstico é feito durante a gravidez. Pode-se confundir o

diabetes gestacional com outro tipo de diabetes quando a paciente já apresenta um histórico da doença antes da gestação, mas este tipo é diagnosticado apenas durante a gravidez. As mudanças hormonais durante a gestação resultam em um aumento de resistência à insulina, podendo a gestante desenvolver a doença. Geralmente, a intolerância a glicose começa perto do início do terceiro trimestre de gestação, porém o acompanhamento deve ser feito no primeiro pré-natal (TRIPLITT, 2014).

Existem ainda outros tipos de diabetes menos comuns, principalmente por defeitos genéticos (defeitos na função das células beta ou na ação da insulina), doenças (pancreatites, acromegalia), induzidos por medicamentos (glucocorticoides, fenitoína, agonistas beta adrenérgicos) ou infecções (rubéola congênita, citomegalovírus) (STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015).

O diagnóstico do diabetes pode ser feito por meio da quantificação da concentração de glicose no sangue ou pela quantificação de HbA1c (hemoglobina glicada). A HbA1c é uma molécula de hemoglobina ligada a moléculas de glicose. Com a quantificação desta é possível traçar um histórico referente a até 3 meses anteriores ao exame. Para o diagnóstico do diabetes é necessária a identificação dos limiares glicêmicos (QUADRO 1). Estes limiares servem para mostrar qual o nível de glicose onde o risco das complicações microvasculares começam a aumentar. Estudos mostraram o aumento do risco de desenvolver retinopatia com níveis de glicose de jejum de 99 a 116 mg/dL (5,5 até 6,4 mmol/L), glicose pós-prandial de duas horas de 125 a 185 mg/dL, e HbA1c acima de 5,9%. Os critérios para o diagnóstico da doença estão ligeiramente acima destes limiares (STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015).

Atualmente são utilizados três critérios para se chegar ao diagnóstico de diabetes. A presença de sintomas (poliúria, polidipsia, polifagia, cansaço) com uma glicemia > 200mg/dL (a qualquer momento do dia), glicemia de jejum >126mg/dL e por fim a glicemia de duas horas após sobrecarga com 75g de glicose (TOTG) maior que 200mg/dL.

Método	Valor
HbA1c	≥6,5%
Glicose de jejum (8 horas)	≥126 mg/dL (7mmol/L)
TOTG*	≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/L)
Paciente com sintomas clássicos	≥200 mg/dL (amostra aleatória)

QUADRO 1 - PARÂMETROS DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES

FONTE: STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015

\*Teste oral de tolerância à glicose

A padronização do diagnóstico com glicemia de jejum > 126mg/dL é a utilizada em estudos epidemiológicos, o que facilita na coleta de dados, já que nem sempre existe a possibilidade da utilização de resultados de TOTG (DE OLIVEIRA, 2006a; STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015).

### 3.1.2. Epidemiologia

A *International Diabetes Federation* (IDF) estimou que no ano de 2015 aproximadamente 415 milhões de pessoas em todo o mundo, com idade entre 20 e 79 anos, tinham diabetes, representando 8,8% da população mundial. Para o ano de 2040 estima-se que esse número possa atingir 642 milhões, um aumento de 35%. Foi estimado em 2015 que 14,3 milhões de pessoas tem diabetes no Brasil, sendo o quarto país com o maior número de ocorrências (FIGURA 1) (IDF, 2015).

De Almeida-Pititto (2015) mostrou a prevalência do diabetes diagnosticado pelo teste de tolerância oral à glicose em diferentes cidades do Brasil (FIGURA 2) (DE ALMEIDA-PITITTO et al., 2015).

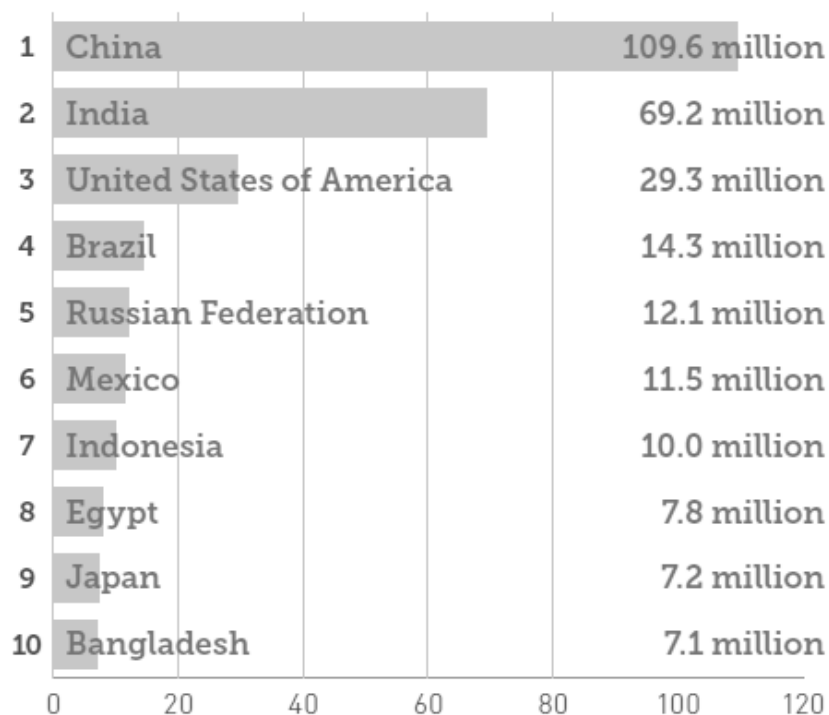


FIGURA 1 - PAÍSES COM MAIOR NÚMERO DE DIABÉTICOS EM 2015 (20-79 ANOS)

NOTAS: Quantidade de indivíduos diabéticos em diferentes países.

FONTE: IDF, 2015

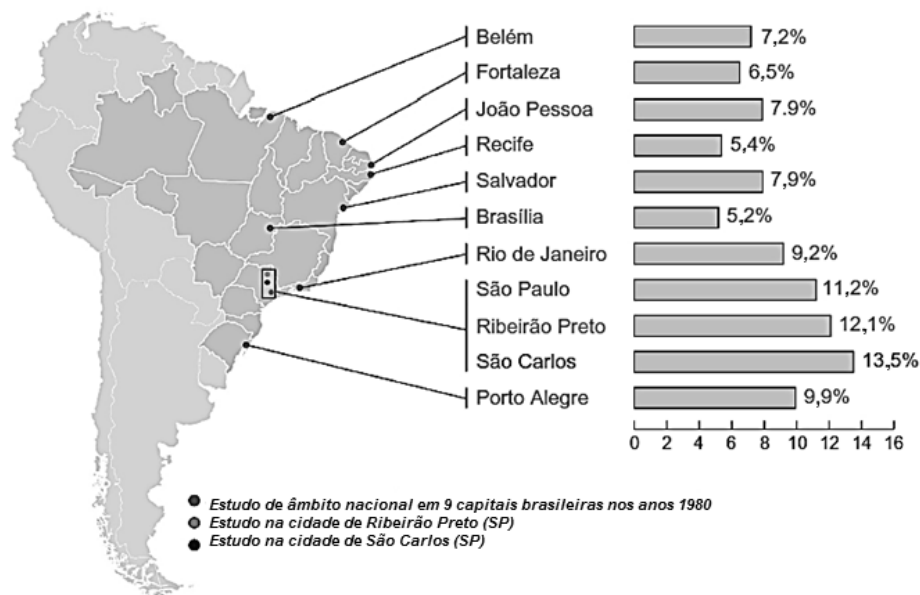


FIGURA 2 - PREVALÊNCIA DE CASOS DE DIABETES DIAGNOSTICADOS EM CIDADES BRASILEIRAS

NOTAS: Prevalência do diabetes em diferentes cidades brasileiras.

FONTE: DE ALMEIDA-PITITTO et al., 2015

Outra revisão publicada por Bertoldi *et al* em 2013 revelou dados de epidemiologia do diabetes tipo 2 no Brasil (TABELA 1).

TABELA 1 - ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE DIABETES NO BRASIL POR AUTORRELATO OU TESTE DE GLICOSE DE JEJUM

Referência	Local	Ano	População (n)	Faixa etária (anos)	Prevalência de Diabetes	Critério
Goldenberg (1996)	São Paulo (SP)	1986-1988	2.007	30-69	4,7%	Autorreportado
Passos (2005)	BambuÍ (MG)	1997	816 adultos e 1.494 idosos	18-59 Idosos: >60 anos	Adultos: 2,3% Idosos: 14,6%	GJ* e autorreportado
Dias da Costa (2006)	Pelotas (RS)	2000	1.968	20-69	5,6%	Autorreportado
Souza (2003)	Campos dos Goytacazes (RJ)	2001	1.039	>18	6,0% (prevalência ajustada por idade)	GJ
Mendes (2011)	São Paulo (SP)	2003	872	>60	17,9%	Autorreportado
Schmidt (2009)	27 capitais brasileiras	2006	54.369	≥18	5,3%	Autorreportado

FONTE: Adaptado de BERTOLDI et al., 2013

\*Glicemia de jejum

A prevalência de diabetes por autorrelato tem sido estudada anualmente em todas as capitais dos estados desde 2006. Como mostrado na FIGURA 3, dentro de apenas cinco anos, a prevalência aumentou de 5,3% em 2006 para 6,3% em 2010. Não está claro se esse aumento é devido ao aumento da prevalência por si só, em diagnósticos ou ambos (BERTOLDI et al., 2013).

O aumento da incidência do diabetes tipo 2 entre crianças e adolescentes vem sendo observado em várias regiões do mundo, porém por motivos ainda desconhecidos (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015). Apesar disso, a prevalência da doença tem sido associada com o aumento da industrialização e desenvolvimento econômico de alguns países, aliados a obesidade, esta que está relacionada com o sedentarismo e a péssimos hábitos alimentares (KITAGAWA et al., 1998; PRANITA et al., 2012)

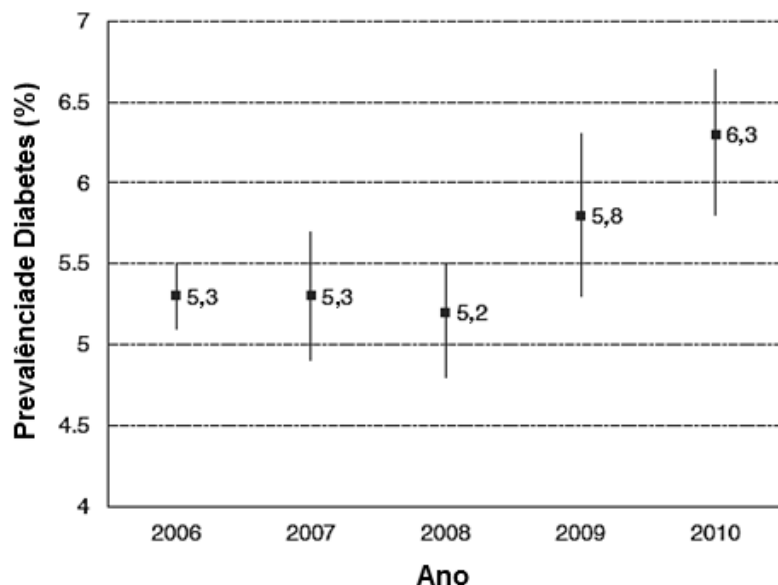


FIGURA 3 - PREVALÊNCIA DE DIABETES NO BRASIL ENTRE 2006 E 2010

NOTAS: Variação da prevalência de diabetes no Brasil de 2006 a 2010.

FONTE: BERTOLDI et al., 2013

Alguns estudos recentes mostram que o diabetes tipo 2 pode ser mais agressivo em adolescentes, do ponto de vista cardiovascular, do que em adultos (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015). Até então, pode-se dizer que o diabetes tipo 2 na criança e adolescente não chegou a patamares epidêmicos, porém, o termo é utilizado em relação ao crescente número de crianças obesas, que desenvolvem patologias como hipertensão, dislipidemia e doença gordurosa do fígado, todas mais comuns que o diabetes tipo 2. Há evidências de que o tratamento com hipoglicemiantes orais tem menor eficácia nos adolescentes do que nos adultos, portanto deve-se direcionar as ações para a prevenção da obesidade infantil, especialmente nos grupos de risco. O desenvolvimento de complicações precoces implica em problemas tanto para a criança como também pode afetar os gastos do sistema de saúde público (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015).

### 3.1.3. Patogênese

Um indivíduo normal em estado de jejum produz 85% da glicose em seu fígado enquanto o restante é produzido nos rins. O hormônio glucagon, produzido pelas células

alfa pancreáticas, é secretado no estado de jejum para fazer oposição à ação da insulina, estimulando a produção de glicose pelo fígado e a glicogenólise. A secreção destes dois hormônios está intimamente relacionada, quando a concentração de um aumenta a do outro diminui a fim de manter a homeostase da glicose. Após as refeições, a ingestão de carboidratos aumenta a concentração de glicose sérica e estimula a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas. Desta forma a produção de glicose hepática é suprimida, a captação de glicose nos tecidos periféricos é estimulada e a liberação de glucagon é suprimida. No diabetes tipo 2, os indivíduos apresentam diferentes problemas como a deficiência da secreção de insulina, resistência à sua ação, secreção excessiva de glucagon e deficiência ou resistência do hormônio GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1) (TRIPLITT, 2014).

A biossíntese da insulina ocorre primeiramente com a formação de uma cadeia de 86 aminoácidos, produzido nas células beta das ilhotas pancreáticas, chamada de pré-pró-insulina, até ser clivada em peptídeo C e insulina, os quais são estocados e secretados pelas células beta em quantidades equimolares (FIGURA 4) (CASTRO et al., 2015; CHHABRA, 2007; GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011; RANG et al., 2008). A medida dos níveis de peptídeo C por radioimunoensaio pode ser usada nos pacientes diabéticos tratados com insulina para determinar quanto de sua insulina natural ainda está sendo produzida. Pacientes com diabetes do tipo 1, incapazes de produzir insulina, tem normalmente níveis substancialmente diminuídos de peptídeos C (GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011).

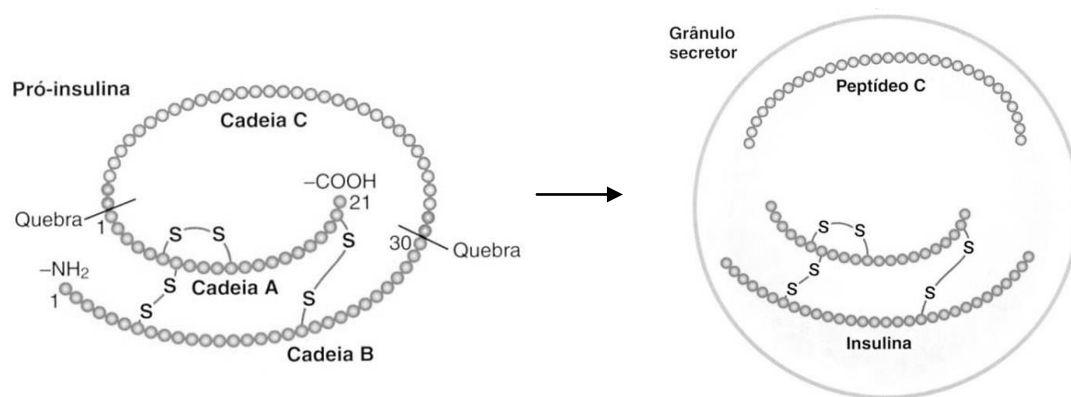


FIGURA 4 – ESTRUTURA PRÓ-INSULINA E GRÂNULO SECRETOR

NOTAS: A pró-insulina formada após a clivagem da pré-pró-insulina sofre duas quebras formando o peptídeo C e a insulina.

FONTE: GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011



O estímulo da insulina no músculo esquelético normalmente resulta da translocação do transportador de glicose GLUT4 das células esqueléticas para a membrana, facilitando o transporte da glicose para dentro da célula (FIGURA 5). Quando há resistência da insulina, este transportador não é translocado, o que dificulta a absorção de glicose pela célula (MARTIN; MCGEE, 2014).

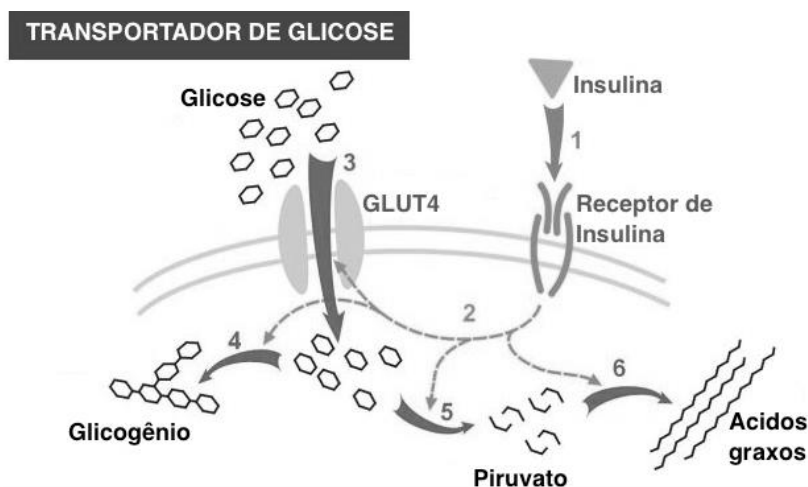


FIGURA 5 - CAPTAÇÃO DE GLICOSE PELA CÉLULA E SEUS PRODUTOS METABÓLICOS

NOTAS: 1: Insulina interage com seu receptor na célula; 2: Estimula a abertura dos canais GLUT4; 3: Entrada de moléculas de glicose no interior da célula; 4: Uma parte da glicose é estocada em forma de glicogênio; 5: Outra parte é transformada em piruvato para geração de energia; 6: Outra porção é transformada em ácidos graxos e estocado no tecido adiposo.

FONTE: JUNIOR, 2013

Quando secretada, a insulina tem um tempo de meia-vida plasmática de 6 minutos, sendo eliminada entre 10 e 15 minutos. Quando a glicose sérica está em uma concentração de 80 a 90mg/100ml, a concentração de insulina é quase insignificante, apresentando pouca atividade fisiológica, porém se, repentinamente, a concentração de glicose for elevada em duas ou três vezes e manter este nível, ocorre um aumento da secreção de insulina em duas fases (FIGURA 6):

Fase 1: Em 5 minutos a concentração aumenta quase em 10 vezes através da liberação rápida de insulina das células beta, porém esta concentração é reduzida pela metade depois de mais 5 ou 10 minutos.

Fase 2: Em seguida inicia-se uma fase de aumento gradual na secreção de insulina até a estabilização de sua concentração.

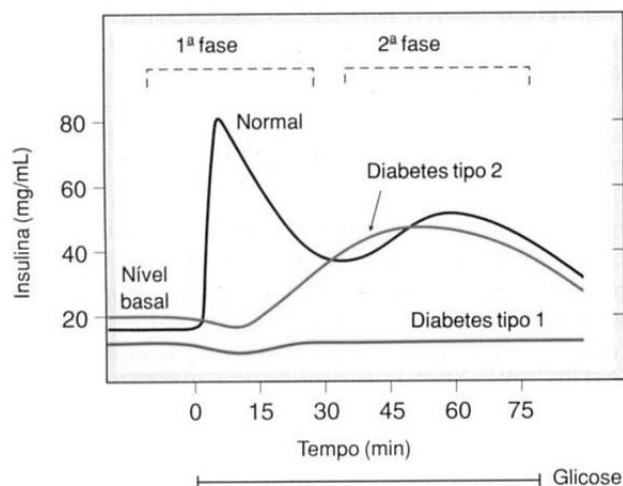


FIGURA 6 – DIAGRAMA DE LIBERAÇÃO BIFÁSICA DE INSULINA EM RESPOSTA A GLICOSE

NOTAS: A primeira fase da ação da insulina é ausente no diabetes tipo 1 e tipo 2.

FONTE: RANG et al., 2008

A glicose é o principal regulador da secreção de insulina, porém aminoácidos, cetonas, vários nutrientes, peptídeos gastrointestinais e neurotransmissores também influenciam na secreção deste hormônio (CHHABRA, 2007; GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011; RANG et al., 2008).

Como observado na figura 6, logo após a ingestão de glicose, pacientes com células beta deficientes não conseguem o estímulo para liberação de insulina na primeira fase. Esta deficiência nas células beta acontece de forma progressiva e começa anos antes do diagnóstico da doença. Estima-se uma perda de 5 a 7% na função destas células por ano em pacientes com diabetes tipo 2 (TRIPLITT, 2014). Nestes pacientes diabéticos tipo 2 existe uma grande liberação de insulina na fase 2 para compensar a hiperglicemia resultante além da secreção de insulina diminuída pela função comprometida das células beta e um estímulo reduzido da insulina pelos hormônios do intestino (GLP-1 e GIP - polipeptídeo insulínico dependente de glicose). Indivíduos não diabéticos liberam 73% mais insulina em resposta a ingestão oral de glicose em relação a glicose intravenosa, mostrando a importância do papel destes hormônios na regulação da glicose no organismo. Este mecanismo é conhecido como o efeito das incretinas. Em pacientes diabéticos tipo 2 este efeito é debilitado, tendo um efeito 50% menor do que em indivíduos não diabéticos (TRIPLITT, 2014).

Quando a concentração de glicose está baixa, ocorre a supressão da secreção de insulina e os lipídios são usados como fonte de energia, exceto para o tecido cerebral. Quando a concentração de glicose está alta a secreção de insulina é estimulada (FIGURA 7) e os carboidratos são utilizados como fonte de energia. O excesso de glicose é armazenado como glicogênio hepático, glicogênio muscular e lipídios hepáticos (GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011)

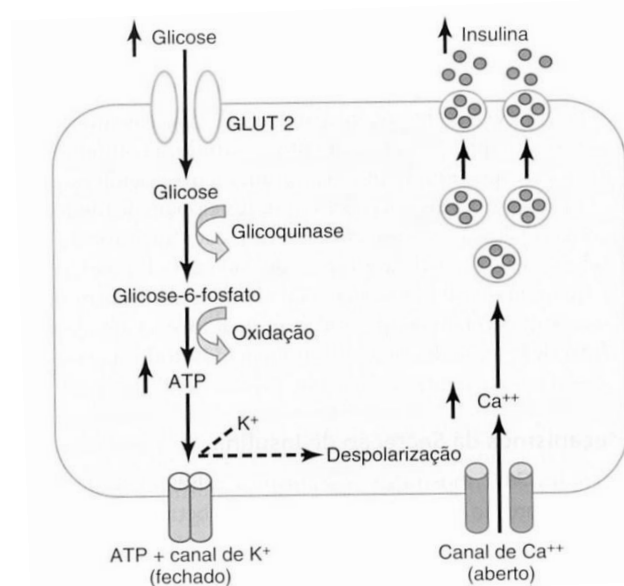


FIGURA 7 – MECANISMO BÁSICO DE ESTÍMULO DE INSULINA PELA GLICOSE

NOTAS: A glicose entra na célula através do canal GLUT-2 gerando ATP para desativação do canal de potássio. Isto promove uma despolarização e ativação dos canais de cálcio permitindo sua entrada, assim estimulando a liberação de insulina.

FONTE: GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011

A insulina é um hormônio anabólico e tem como efeito global guardar energia quando facilita a captação e armazenamento de glicose, aminoácidos e lipídios. No fígado, este hormônio inibe a glicogenólise e a gliconeogênese e paralelamente, estimula a síntese de glicogênio. No músculo, ela estimula a captação de aminoácidos, aumentando a síntese proteica. A captação de glicose é lenta sendo este o limitante da velocidade do metabolismo dos carboidratos. No tecido adiposo, a insulina inibe a lipólise, opondo-se a epinefrina, hormônio de crescimento e glucagon. Um dos principais produtos do metabolismo da glicose é o glicerol, sendo este esterificado com ácidos graxos que formam os triglicerídeos (CHHABRA, 2007; RANG et al., 2012).

Pacientes diabéticos tipo 2 possuem uma resistência à ação da insulina no fígado. Um indivíduo diabético pesando 80kg, após uma noite de sono, irá adicionar 35g de glicose na sua circulação sanguínea. Este aumento na produção hepática de glicose é o que causa a hiperglicemia de jejum. Estes pacientes também não conseguem suprimir a resposta do glucagon após uma refeição, podendo até promover um aumento nos níveis deste hormônio. Desta forma a resistência à insulina e a hiperglucagonemia resultam na produção contínua de glicose pelo fígado (DEFRONZO, 2004).

O ganho de peso acarreta na resistência à insulina. Existem indivíduos não diabéticos obesos que possuem o mesmo grau de resistência à insulina do que diabéticos não obesos. A gordura presente no abdome (tecido adiposo visceral) está diretamente relacionada com a resistência à insulina. A quantidade desta gordura pode ser mensurada através da medida da circunferência abdominal do indivíduo. Esta gordura apresenta uma taxa maior de lipólise do que a gordura subcutânea, resultando em um aumento na produção de ácidos graxos livres. Estes são transportados para o fígado e estimulam a produção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e a diminuição na sensibilidade da insulina em tecidos periféricos (DEFRONZO, 2004). O tecido adiposo visceral estimula a produção de adipocitocinas, como o TNF- $\alpha$ , interleucina 6, angiotensinogênio, PAI-1 e resistina, os quais potencializam os efeitos causados pela resistência à insulina, hipertensão e hipercoagulabilidade. Apesar disso, a célula de gordura tem a capacidade de produzir uma adipocitonina que aumenta a sensibilidade da insulina, a adiponectina. Porém a produção deste fator é diminuída progressivamente conforme o indivíduo tende a ficar obeso (TRIPLITT, 2014).

#### 3.1.4. Fatores de risco e complicações

A deficiência de insulina e/ou resistência à esta resulta na incapacidade de utilizar concentrações adequadas de glicose, sendo principalmente a gordura a fonte de obtenção de energia. Isso faz com que exista uma grande concentração de glicose no sangue. Quando o limiar renal de absorção de glicose é excedido, este excedente é eliminado pela urina (glicosúria), gerando um gradiente osmótico que resulta em um aumento da excreção de líquidos (poliúria). A poliúria leva à desidratação resultando em

sede e aumento da ingestão de líquidos (polidipsia). A redução de peso é consequência da deficiência de insulina que faz com que as proteínas e gorduras sejam degradadas. Outra consequência é a degradação de gordura em acetil-CoA, que pode ser convertida em acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutarato, causando a cetoacidose. Esta cetoacidose pode diminuir o pH normal dos líquidos orgânicos de 7,4 para 7,0 ou até mesmo, em condições extremas, para 6,9. Para reverter a acidose, o doente respira mais rapidamente a fim de exalar gás carbônico, porém em casos de não reversão deste quadro, o paciente pode entrar em coma diabético, sendo necessária a administração de elevadas quantidades de insulina (GROSS et al., 2002; GUYTON, A. C., 1981; RANG et al., 2008).

O diabetes pode causar uma série de complicações, dentre estas estão complicações vasculares, incluindo neuropatia periférica, nefropatia, retinopatia, doença cardíaca, doença cerebrovascular, cetoacidose, pressão alta, derrame, pé diabético. Doenças cognitivas podem também ser relatadas como neuropatologia, aumentando o risco para demência e Doença de Alzheimer (GUERRERO-BERROA et al., 2014).

O pé diabético pode ser relatado quando há um dano nervoso, a neuropatia. Esta pode fazer com que a sensibilidade diminua e não se perceba quando o pé for lesionado, facilitando infecções. Podem surgir calos e desidratação dos pés, o que leva a rachaduras, e ainda úlceras na sola do pé e na ponta do dedão. A má circulação sanguínea juntamente com estes fatores aumentam as chances de amputação (DIABETES Type 2: Complications, 2014). A amputação apresenta um problema econômico significativo, pois leva a hospitalização prolongada, necessidade de reabilitação, cuidados em casa e serviços sociais. Vários estudos apontam que o custo anual de um paciente com um membro inferior amputado, por consequência do diabetes, pode exceder US\$ 30.000 (BAHIA et al., 2011).

Complicações renais (nefropatias) podem ocorrer, prejudicando a filtração sanguínea. Níveis elevados de glicose no sangue sobrecarregam a função renal danificando os néfrons e, conseqüentemente, proteínas séricas passam a ser detectadas na urina em baixas concentrações (microalbuminúria) ou em altas concentrações (macroalbuminúria). Se não tratada, esta condição pode evoluir para uma doença renal

de estágio final, sendo necessária a realização de diálise ou um transplante renal (DIABETES Type 2: Complications, 2014).

Outro fator de risco para a doença, além do sedentarismo e obesidade, é o status socioeconômico. O estresse da desigualdade econômica, a incapacidade de se alimentar de forma saudável, praticar exercícios, controlar os fatores de risco da doença, obter cuidados médicos e medicamentos de qualidade são fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença (ELGART et al., 2014).

### 3.1.5. Tratamento

Antes do início do tratamento do paciente diagnosticado com diabetes, algumas etapas devem ser seguidas. Primeiro deve ser coletado um histórico médico deste paciente, analisando sintomas, medicamentos em uso, fatores de risco e história familiar. Em seguida deve-se analisar os parâmetros clínicos de olhos, tireóide, sistema cardiovascular, membros inferiores e sistema neurológico. Então são necessários resultados de exames laboratoriais como glicose de jejum, HbA1c, lipídeos, creatinina. Após estas etapas é preciso definir os valores clínicos para controle do diabetes (DE OLIVEIRA, 2006b). A Sociedade Brasileira de Diabetes preconiza as seguintes metas (TABELA 2):

TABELA 2 - METAS DE CONTROLE GLICÊMICO PARA PACIENTES DIABÉTICOS (CONTINUA)

Glicose plasmática (mg/dl)	
Pré-prandial	70 – 130
Pós-prandial	< 160
HbA1c	<6,5%
Colesterol (mg/dl)	
Total	<200
HDL	>45
LDL	<100 ou <70*
Triglicerídeos (mg/dl)	<150
Pressão arterial (mmHg)	
Sistólica	<130

TABELA 2 - METAS DE CONTROLE DO DIABETES (CONCLUSÃO)

Diastólica	<80
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	20-25

FONTE: DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015

\*Caso paciente possua fator de risco para doença cardiovascular

Depois de completadas as etapas de diagnóstico, são consideradas a abordagem medicamentosa e não medicamentosa para o tratamento. Ambas podem ser utilizadas de forma isolada ou conjunta, devendo levar em conta as características do paciente. Para pacientes diabéticos tipo 1 é mais comum o início da insulina logo após o diagnóstico. Para diabéticos tipo 2, onde a grande maioria está acima do peso, a medida inicial seria a abordagem não medicamentosa juntamente, ou não, a algum antidiabético oral. Para pacientes com a glicemia muito alta (>300mg/dL) pode ser necessária a utilização de insulina de maneira contínua imediatamente após o diagnóstico ou apenas por um período de tempo até que a glicemia se normalize. Portanto este paciente pode abandonar a insulinoterapia e depender apenas do tratamento não medicamentoso e/ou antidiabéticos orais. Por outro lado, existem pacientes que necessitam da utilização da insulina quando suas células beta pancreáticas já não conseguem mais produzir o hormônio endógeno. A grande maioria dos pacientes que estão em um estado intermediário da doença necessitam da combinação de antidiabéticos orais, insulina e medidas não medicamentosas para poder atingir as metas glicêmicas (DE OLIVEIRA, 2006b). A seguir serão apresentadas as diferentes abordagens no tratamento do paciente diabético.

#### 3.1.5.1. Tratamento não medicamentoso para o paciente diabético

O tratamento não medicamentoso é baseado na dieta adequada e a prática contínua de exercícios sendo a primeira estratégia no tratamento do diabetes (RANG et al., 2012). O diabetes tipo 1 não pode ser evitado, visto que está ligado fortemente a fatores genéticos, porém o diabetes tipo 2 pode ser prevenido ou ainda retardado, por meio de mudanças no estilo de vida que incluem hábitos alimentares adequados e a



prática de exercícios. Estas atitudes podem fazer com que se perca de 5 a 7% do peso corporal inicial (ADA, 2002).

Uma dieta adequada é de extrema importância para os cuidados com a doença, melhorando a qualidade de vida e prevenindo complicações e comorbidades relacionadas. É necessária uma ingestão adequada nas concentrações de micro e macronutrientes. O QUADRO 2 apresenta as recomendações nutricionais para a população em geral com diabetes (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015).

MACRONUTRIENTES	INGESTÃO RECOMENDADA/DIA
Carboidratos	Carboidratos totais: 45% - 60% / Não inferiores a 130 g/dia
Sacarose	Até 10%
Frutose	Não se recomenda adição nos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo de 20 g/dia ou 14 g/1000kcal
Gordura total	Até 30% do VET*
Colesterol	< 200mg/dia
Proteína	15% - 20% do VET
MICRONUTRIENTES	INGESTÃO RECOMENDADA/DIA
Vitaminas e minerais	Segue a recomendação da população não diabética
Sódio	Até 2400mg

QUADRO 2 - COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DO PLANO ALIMENTAR INDICADO PARA DIABÉTICOS

FONTE: Adaptado de DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015

\*Valor energético total: considerar as necessidades individuais, utilizando parâmetros semelhantes à população não diabética, em todas as faixas etárias

O exercício atua como fator de prevenção para o diabetes, principalmente em pacientes com fator de risco, como obesos, sedentários e com histórico familiar da doença. Indivíduos com estes fatores de risco apresentam menor incidência da doença quando praticam exercícios. Apesar de apresentarem menor condição aeróbica e musculatura debilitada, o que limita a prática de exercícios, diabéticos que os fazem têm um melhor prognóstico da doença. Indivíduos ativos possuem um metabolismo de carboidratos superior aos sedentários, visto que seus receptores de membrana são mais eficientes na captação da glicose e suas células musculares são mais capilarizadas, isto

independente de seu índice de massa corporal (IMC). Portanto, os exercícios atuam como um importante aliado contra o diabetes, tendo em vista que contribuem para a homeostase da glicemia e atuam contra outras comorbidades importantes na doença, como a hipertensão e as dislipidemias (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015).

### 3.1.5.2. Tratamento medicamentoso para o paciente diabético

#### 3.1.5.2.1. Hipoglicemiantes orais

Os hipoglicemiantes orais são medicamentos que tem como função diminuir a concentração de glicose sanguínea e normalizá-la (jejum < 100 mg/dL e pós-prandial < 140 mg/dL). Estes antidiabéticos podem ser divididos em três categorias:

- Agentes antidiabéticos que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes).
- Agentes antidiabéticos que não aumentam a secreção de insulina (anti-hiperglicemiantes).
- Agentes antidiabéticos que aumentam a secreção de insulina de forma dependente de glicose, além de promover a supressão do glucagon (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015).

#### 3.1.5.2.2. Agentes antidiabéticos que aumentam a secreção de insulina

Nesta categoria estão os secretagogos de insulina, como as sulfonilureias e glinidinas. As sulfonilureias têm uma ação hipoglicemiante maior que dura o dia inteiro, promovendo uma queda da HbA1c de 1 a 2%. Os medicamentos desta classe interagem com receptores específicos nas células beta pancreáticas, fechando os canais de potássio ATP-dependentes, estimulando a secreção de insulina. Exemplos de sulfonilureias são clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida. As glinidinas agem principalmente no período pós-prandial e reduzem de 0,8 a 1,7% a HbA1c, dependendo do medicamento. Esta classe tem seu mecanismo de ação

semelhante ao das sulfonilureias, porém se ligam a outro receptor específico nas células beta pancreáticas. Esta classe de medicamentos favorece o ganho de peso e o desenvolvimento de hipoglicemia. Exemplos de glinidinas são nateglinida e repaglinida (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015; RODACKI; DE OLIVEIRA; MILECH, 2006; TRIPLITT, 2014).

#### 3.1.5.2.3. Agentes antidiabéticos que não aumentam a secreção de insulina

Quando utilizados em monoterapia, estes medicamentos, em geral, possuem um baixo risco de causar hipoglicemia no paciente, assim podem ser utilizados desde o início do tratamento. Exemplos desta classe são acarbose (inibidor da alfa-glucosidase), metformina (biguanida) e pioglitazona (glitazona). A acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal da glicose podendo reduzir em média 0,9% da HbA1c. As glitazonas podem reduzir a HbA1c de 1 a 1,4% através de seu mecanismo capaz de sensibilizar as células em relação a insulina endógena, o que potencializa o efeito deste hormônio. Esta classe promove retenção hídrica e ganho de peso, aumentando o risco de insuficiência cardíaca. Estas podem reduzir a HbA1c de 1 a 1,4%. (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015; TRIPLITT, 2014). A metformina será discutida mais adiante em um tópico a parte, pois é o medicamento mais utilizado para o tratamento do diabetes tipo 2.

#### 3.1.5.2.4. Agentes antidiabéticos que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e que diminuem a secreção de glucagon

Este grupo compreende uma classe nova de medicamentos, onde o mecanismo de ação consiste na inibição da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-IV), responsável pela desativação rápida de incretinas, como o peptídeo GLP-1. Este peptídeo tem um tempo de meia vida curto e exerce sua ação após uma refeição, por exemplo, estimulando a secreção de insulina pelas células betas e diminuindo a secreção de glucagon pelas células alfa do pâncreas, assim aumentando a recaptação celular de glicose. Pacientes

diabéticos tipo 2 apresentam níveis baixos de GLP-1 no estado pós-prandial, contribuindo para o aumento da glicose na corrente sanguínea. Os medicamentos dessa classe inibem a DPP-IV, aumentando em duas a três vezes os níveis de GLP-1 ativo, contribuindo com a normalização da concentração de glicose sérica. Estes medicamentos promovem a redução da HbA1c de 0,6 a 0,8%, sendo neutros com relação aos efeitos no ganho de peso e podendo ser utilizados em associação com metformina, glitazonas, sulfonilureias e insulina. Exemplos deste grupo são sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina. Existem também os miméticos de GLP-1 (exenatida) e análogos de GLP-1 (liraglutida) (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015; TRIPLITT, 2014).

#### 3.1.5.2.5. Metformina

Metformina (N, N-dimetilbiguanida) é a principal droga da classe das biguanidas, possuindo dois anéis de guanidina ligados (FORETZ et al., 2014). Esta substituiu outra biguanida, a fenformina, nos anos 70, porém foi introduzida nos Estados Unidos apenas em 1995, pois ainda havia um receio de uma reação de acidose láctica que ocorria com o medicamento antecessor. Com o tempo o medicamento ganhou espaço no mercado por possuir baixo risco e baixo custo e passou a ser a primeira opção no tratamento oral do diabetes (BRIETZKE, 2015; INZUCCHI, 2002). A metformina tem tempo de meia-vida de cerca de 3 horas e eliminação pela urina (RANG et al., 2008). Seu mecanismo de ação consiste na supressão da produção de glicose pelo fígado (gliconeogênese), porém ainda não é completamente elucidado como funciona (BRIETZKE, 2015; FORETZ et al., 2014) .

A Metformina é transportada para dentro dos hepatócitos e inibe parcialmente o complexo 1 da cadeia respiratória, reduzindo os níveis de ATP e aumentando os de AMP, consequentemente contendo o processo de gliconeogênese. O acúmulo de AMP faz com que a enzima frutose bifosfatase, essencial para o processo de gliconeogênese, seja inibida e ainda promove a inibição do sistema de sinalização cAMP-PKA. O aumento da relação AMP/ATP ativa a enzima AMPK (MAP quinase), esta que é considerada um regulador essencial da homeostase energética (BANDOW et al., 2015;

FORETZ et al., 2014; VIOLLET et al., 2012). Esta enzima fosforila a acetil CoA carboxilase (ACC) e inibe o processo de lipogênese (FULLERTON et al., 2013), auxiliando na sensibilização para os efeitos de insulina (FORETZ et al., 2014). A metformina também pode exercer um efeito inibitório na enzima mGPD (glicerolfosfato desidrogenase mitocondrial) inibindo a gliconeogênese proveniente do glicerol e aumentando o NADH citosólico, este que exerce um *feed back* positivo na enzima lactato desidrogenase e inibe a formação de glicose através do lactato (FORETZ et al., 2014).

A metformina tem como efeitos adversos mais comuns distúrbios gastrointestinais, tais como dores abdominais, náuseas, diarreia e deficiência na absorção de vitamina B12 (BRIETZKE, 2015; INZUCCHI, 2002; RANG et al., 2008). Algumas medidas podem ser utilizadas para melhorar a tolerabilidade em relação ao medicamento, tais como a administração juntamente às refeições e aumentar a dose gradualmente até atingir a dose ideal de 2000mg/dia (BRIETZKE, 2015; INZUCCHI, 2002). A chance de um evento de acidose láctica é 100 vezes menor do que a biguanidina antecessora, fenformina, sendo necessário evitar este tratamento em pacientes que possuem doenças renais, hepáticas, doença pulmonar hipóxica e insuficiência cardíaca (INZUCCHI, 2002; RANG et al., 2008).

Apesar de não ser utilizado por muito tempo em pacientes com problemas cardíacos pelo receio de acidose láctica, estudos demonstraram que essa ocorrência é muito rara e que a metformina reduz a morbi-mortalidade de pacientes diabéticos tipo 2 com doenças cardiovasculares (EURICH et al., 2013). Uma revisão sistemática com 34.000 pacientes revelou que a metformina é tão segura quanto outro hipoglicemiante em pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca congestiva, porém o tratamento deve ser evitado em pacientes hospitalizados (STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015).

Em 1995 o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) determinou a eficácia da metformina. Após três anos de tratamento apenas 10% dos pacientes necessitaram de um tratamento adicional por não responderem adequadamente a metformina isolada, sendo a média total de HbA1c igual a 7,1% após o término deste período (UKPDS, 1995). Apesar de sua eficácia, pacientes tratados com metformina

também apresentam desgaste de células beta e por consequência há a necessidade do uso de terapias adicionais, como a insulina, por exemplo (INZUCCHI, 2002).

#### 3.1.5.2.6. Insulina

A insulina foi isolada pela primeira vez no pâncreas em 1922 por Banting e Best. Este hormônio antigamente era extraído de pâncreas bovino ou porcino, porém atualmente é quase inteiramente de origem humana, produzido pela tecnologia do DNA recombinante, evitando-se respostas imunológicas, que eram um problema quando se utilizava insulina de origem animal (GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011; RANG et al., 2012).

No tratamento do diabetes, a insulina deve ser administrada via subcutânea, ou em casos de emergência via intramuscular ou intravenosa, visto que é degradada no trato gastrointestinal. O sistema de ativação e desativação rápida da insulina é de extrema importância na regulação de suas funções (CHHABRA, 2007; GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011; RANG et al., 2008).

A terapia com insulina deve ser iniciada quando o paciente recebe doses máximas de dois ou três hipoglicemiantes orais, fez mudanças no estilo de vida (dieta e exercícios) por alguns meses, mas os níveis de HbA1c continuam superiores a 7%; em casos que os níveis de glicose sejam muito elevados ( $> 300\text{mg/dl}$ ); quando o paciente apresentar sintomas de hipoglicemia graves e significantes; perda de peso significativa ou presença de cetonúria (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2013). Embora a dificuldade de manter a hemoglobina glicada (HbA1c) no nível desejado ao longo do tempo esteja relacionada tanto com o estilo de vida quanto com o tipo de medicação prescrita, ela decorre primariamente do declínio progressivo da função da célula beta. Por isso, um terço dos pacientes diabéticos tipo 2 acabam entrando na insulino terapia (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2013; MEAH; JUNEJA, 2015). A insulina é pouco utilizada no tratamento do diabetes tipo 2, isso pelo receio que existe, tanto por parte dos médicos como pelo paciente e familiares, quanto aos possíveis efeitos colaterais da insulina, como a hipoglicemia e o ganho de peso (DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015).

A terapia com a insulina deve ser administrada em sinergia com os altos e baixos níveis de glicose. Como a insulina comercial não compartilha das propriedades fisiológicas da insulina endógena, torna-se importante o entendimento das propriedades farmacocinéticas e ajustar o tempo da dose para confrontar com as necessidades do paciente. A insulina solúvel produz um efeito rápido e curto, porém existem preparações de ação prolongada, onde a insulina é precipitada com protamina ou zinco, formando cristais amorfos que são lentamente absorvidos. No mercado, existem combinações de diferentes tipos de insulina, como a insulina lispro, que tem uma ação rápida e por um menor tempo em relação a normal, podendo ser administrada pelo paciente imediatamente antes da refeição. A insulina glargina tem ação oposta, proporcionando uma concentração basal de maior duração (MEAH; JUNEJA, 2015; RANG et al., 2012).

O SUS distribui dois tipos de insulina para os pacientes diabéticos. A insulina Regular, de ação rápida e a insulina NPH, de ação intermediária. A Regular assim que administrada tende a se associar em agregados hexâmeros na presença de zinco. Estes se dissociam lentamente em dímeros e então em monômeros, que são a forma ativa da insulina. Esta dissociação leva um certo tempo, por isso há a necessidade de se administrar este tipo de insulina de 30 a 45 minutos antes das refeições. A NPH tem sua absorção mais lenta devido a adição de protamina e zinco. Tem um início de ação de 2 a 4 horas. É usualmente utilizada duas vezes ao dia, no café da manhã e na janta ou na hora de dormir, promovendo uma cobertura basal contínua, já que possui tempo de ação de 12 a 16 horas. Quando usada de manhã, o pico é atingido no período da tarde, podendo causar hipoglicemia, geralmente quando o almoço é atrasado ou não se come nada. O pico da administração noturna acontece durante o sono, desta forma é recomendada a automonitorização da glicemia por volta das 3 horas da manhã, especialmente quando a dose é modificada. A FIGURA 8 mostra os picos e tempos de ação de diferentes tipos de insulina (MEAH; JUNEJA, 2015).

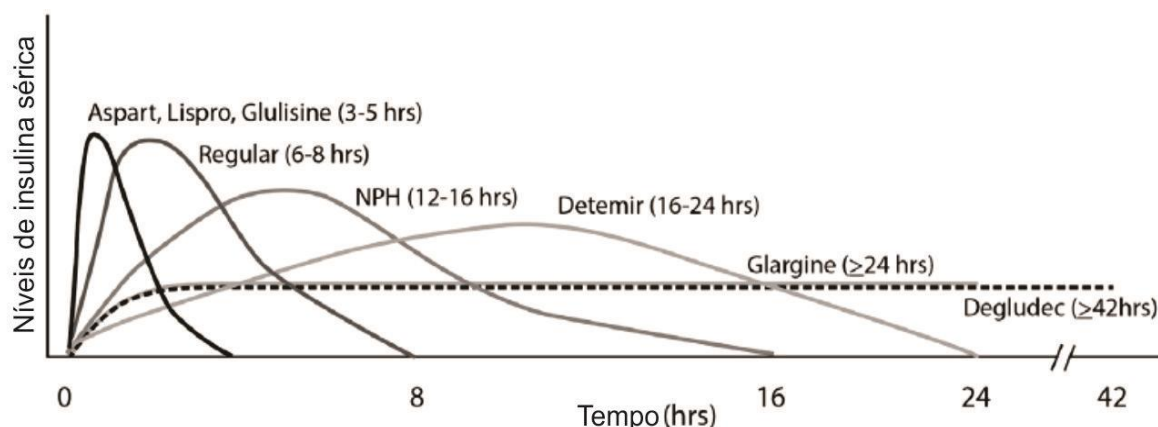


FIGURA 8: FARMACOCINÉTICA DE PREPARAÇÕES DE INSULINA EXÓGENA

NOTAS: Este gráfico mostra os picos de ação de diferentes tipos de insulina e a duração de suas ações.

FONTE: MEAH; JUNEJA, 2015

### 3.1.6. Custos do diabetes

A prevalência do diabetes vem aumentando com o passar dos anos e com isso os gastos investidos no seu tratamento. Em 2011, 8,5% da população adulta mundial era diabética, representando 366 milhões de pessoas e a previsão é que para 2030 esse número aumente para 552 milhões de pessoas. Nos EUA, entre de 2002 a 2007, foram gastos 132 bilhões de dólares com a doença; na Europa, dados de 1999 em 8 países mostraram que foram gastos 29 bilhões de euros por ano, sendo o custo anual por paciente de 2.834 euros. Os recursos para o tratamento das complicações relacionadas com o diabetes são muito maiores do que os alocados para tratar a própria doença (DOMEIKIENE et al., 2014).

Perto de dois terços dos diabéticos moram em países em desenvolvimento como o Brasil, Índia e China. Uma pesquisa realizada por BAHIA et al. (2007) mostrou que o custo direto do paciente ambulatorial no Brasil por ano é de R\$ 1.869, onde R\$ 1.420 são gastos diretamente com medicamentos e o restante em despesas não médicas. Esta mesma pesquisa mostrou que R\$ 1.082 são gastos por paciente/ano nos chamados custos indiretos, correspondendo 36,7% do total dos custos com a doença, somando um total de R\$ 2.951 por paciente por ano (BAHIA et al., 2011; REZENDE et al., 2009). Outro estudo avaliando o impacto sobre o sistema público de saúde brasileiro mostrou



que, entre os anos de 1999 e 2001, 2,2% dos gastos do Ministério da Saúde foram gerados por hospitalizações por diabetes (ROSA, 2007).

O tratamento do diabetes e suas complicações impõe uma imensa carga sobre os sistemas de saúde nacionais. A IDF (*International Diabetes Federation*) estimou que os gastos com diabetes em 2013 correspondiam a 12% do total de gastos com cuidados à saúde em todo o mundo, o que corresponde a um gasto que varia de USD 673 bilhões a USD 1,8 trilhões para a prevenção do diabetes e para o tratamento de suas complicações (IDF, 2015). Os custos indiretos associados à diabetes também são consideráveis, e incluem o absenteísmo do trabalho, produtividade reduzida, desemprego por incapacidade relacionada à doença e mortalidade prematura. No ano de 2012, os custos indiretos relacionados à diabetes nos Estados Unidos foram estimados em US\$ 69 bilhões (ECONOMIC costs of diabetes in the U.S. in 2012, 2013).

Os dados de hospitalização do Ministério da Saúde do Brasil mostraram que o diabetes tipo 2 e a hipertensão arterial estão envolvidos, direta ou indiretamente, na grande maioria dos casos de internações, sendo responsáveis por 7,4% de todas as admissões não relacionadas à gestação e por 9,3% de todos os custos com assistência hospitalar (FIGURA 9) (BRASIL, 2011).

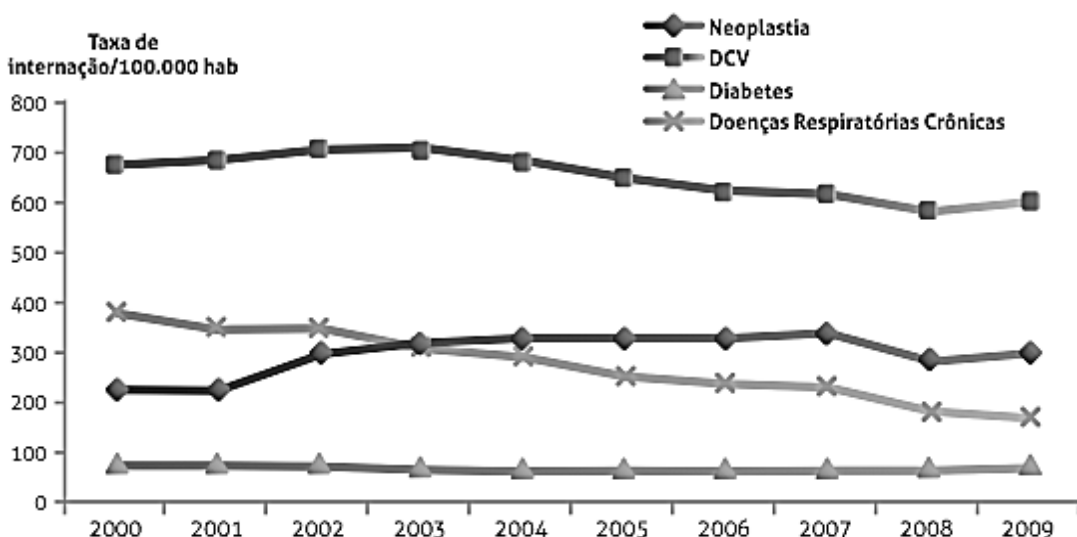


FIGURA 9 - INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR DOENÇAS CRÔNICAS NO BRASIL (2000/2009)

NOTAS: O diabetes está entre os principais motivos de internação no Brasil. (DCV – Doença cardiovascular)

FONTE: BRASIL, 2011

A *American Diabetes Association* (ADA) estima que o custo total do diabetes nos Estados Unidos em 2012 tenha sido de US\$ 245 bilhões, dos quais US\$ 176 bilhões correspondiam a custos médicos (ECONOMIC costs of diabetes in the U.S. in 2012, 2013):

- O maior componente de gastos médicos foi a hospitalização (43%).
- Em média, pessoas com diabetes tinham cerca de 2,3 vezes mais gastos médicos do que a mesma população sem a doença.
- A insulina representava 3,5% do total de gastos médicos.

Uma análise semelhante de custos para diabéticos tipo 2 foi reportada pelo estudo CODE 2 (Custo do diabetes tipo 2 na Europa), especificamente desenhado para mensurar o total de custos em cuidado à saúde relacionados ao diabetes tipo 2 em 8 países na Europa. As hospitalizações eram responsáveis pela maior proporção dos custos (55%). Antidiabéticos foram responsáveis por 7% do total de gastos em cuidados com doença (JONSSON; BOARD, 2002).

Se detectado no início, o diabetes tipo 2 pode ter como tratamento apenas a mudança de estilo de vida, como atividades físicas e dieta saudável, porém geralmente depois de certo tempo evolui e necessita de terapias medicamentosas (POLINSKI et al., 2014; STOPFORD; WINKLEY; ISMAIL, 2013). Assim sendo, a utilização de medicamentos é de custo elevado e pode levar a efeitos colaterais. Esta situação é acentuada quando se analisa a conduta terapêutica da rede pública de saúde do Brasil (SUS), onde há falta de medicamentos mais novos em decorrência do elevado custo do tratamento (CODOGNO; FERNANDES; MONTEIRO, 2012).

### 3.2. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS), considerada do campo da Economia da saúde, está descrita pelo Ministério da Saúde, no Glossário Temático de Economia da Saúde, como uma “disciplina que integra as teorias econômicas, sociais, clínicas e epidemiológicas a fim de estudar os mecanismos e os fatores que determinam e condicionam a produção, a distribuição, o consumo e o

financiamento dos bens e dos serviços de saúde” (BRASIL, 2009). A economia e as profissões de saúde têm visões diferentes sobre assistência à saúde. Enquanto uma se preocupa com a ética social, a outra atesta que não se pode atribuir preço à saúde. O que interessa nesta divergência é como cada grupo idealiza a utilização de recursos (DEL NERO, 2002). A Figura 10 demonstra como as competências estão organizadas.

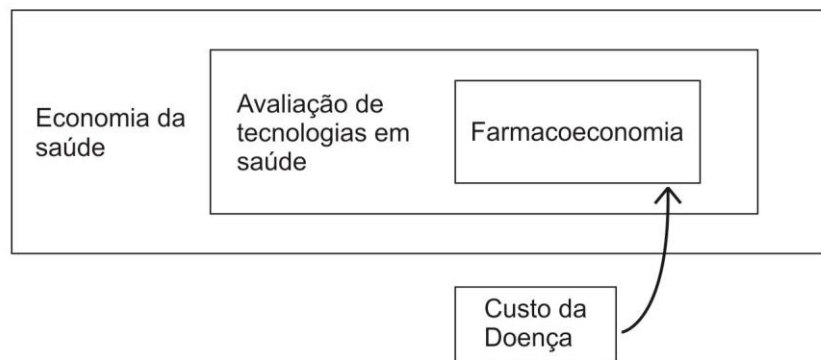


FIGURA 10 – ESQUEMA DAS ÁREAS DE ECONOMIA DA SAÚDE

NOTAS: A economia da saúde abrange o campo das avaliações de tecnologia em saúde que, por sua vez, abrange o campo da farmacoeconomia. Os estudos de custo da doença estão paralelos aos estudos farmacoeconômicos e servem como fonte de dados para estes.

FONTE: ADAPTADO DE BRASIL, 2010a

Dentro do campo de ATS existe a área da Farmacoeconomia, com suas avaliações farmacoeconômicas, as quais serão explicadas mais adiante. Os estudos de custo da doença, tema deste trabalho, são um campo paralelo a farmacoeconomia que servem de fonte de dados para os estudos farmacoeconômicos. Estes serão discutidos também posteriormente (BRASIL, 2010a).

Segundo o manual da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde ATS pode ser definida como:

“O processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando aspectos como segurança, acurácia, eficácia, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização” (BRASIL, 2010b)

Tecnologias em saúde podem ser qualquer intervenção para promover a saúde, para prevenir, diagnosticar ou tratar doenças, ou para prover reabilitação e cuidados a

longo-prazo. Nestas tecnologias, incluem-se medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte, programas e protocolos assistenciais, através dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (BRASIL, 2014; VELASCO-GARRIDO, 2005).

Existe uma tendência de uma tecnologia melhor substituir outra já obsoleta, e isto tem acontecido com mais frequência, assim o processo de realizar decisões racionais sobre seu uso apropriado tende a ficar cada vez mais difícil. Os recursos são escassos e assim devem ser investidos da melhor maneira possível, devendo ser utilizados em uma tecnologia que seja efetiva, segura e centrada no paciente. Sendo assim, a ATS existe para auxiliar nos diferentes processos de tomada de decisão referentes ao uso destas tecnologias (DENMARK, 2008).

A ATS é uma ferramenta fundamentada na pesquisa dos conhecimentos relevantes disponíveis sobre um problema em conexão com o uso da tecnologia em relação a saúde e a doenças. A ATS pode ser considerada como uma ponte entre dois domínios: o de tomada de decisão e o de pesquisa (FIGURA 11), transferindo o conhecimento produzido na pesquisa científica para o processo de tomada de decisão (DENMARK, 2008)

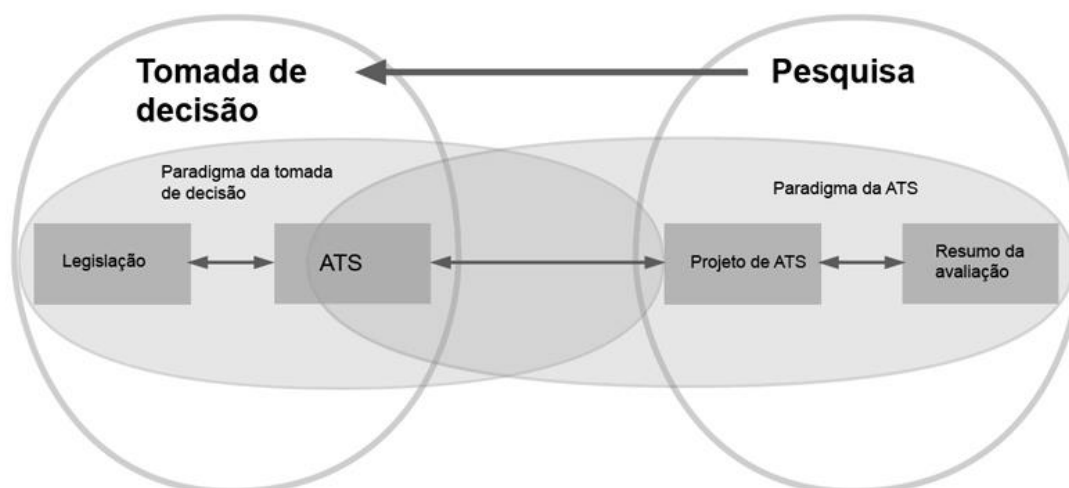


FIGURA 11 – PONTE ENTRE A TOMADA DE DECISÃO E A PESQUISA

NOTAS: É necessária uma conexão entre as informações que a pesquisa fornece com os processos legais da tomada de decisão.

FONTE: DENMARK, 2008

As decisões devem ser feitas por meio de uma fundamentação baseada em evidências onde todas as circunstâncias e consequências relevantes são ilustradas sistematicamente por meio de métodos científicos. Através da coleta, análise e síntese de resultados de forma sistemática, com a medicina baseada em evidências e com os Protocolos ou Guias de Prática Clínica (GPC), é formado um conjunto de iniciativas que tem como objetivo melhorar as práticas de atenção à saúde. A ATS não faz desaparecer a complexidade das decisões, mas fornece estrutura para tomada de decisão, contribuindo com informação em todos os níveis do sistema de saúde (DENMARK, 2008; DRUMMOND, M. F. et al., 2008; PERLETH; JAKUBOWSKI; BUSSE, 2001).

### 3.2.1. A ATS no Brasil

A ATS no Brasil vem sendo discutida há mais de 30 anos. O assunto foi abordado pela primeira vez em um seminário em Brasília em 1983 financiada pela PAHO/WHO (Organização Pan-americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde) e o governo brasileiro, sendo objeto de pesquisa em algumas universidades no final da década de 80 (BANTA; ALMEIDA, 2009).

Em 2011, foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), responsável por gerenciar o processo de incorporação de tecnologias, elaborar rotinas, fluxos e recomendações para apoiar processos de decisão nos sistemas de saúde público e privado (BRASIL, 2010b;2015). A CONITEC é vinculada à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), criado em 2012. Tem como objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e propor atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2015)

Antes de uma tecnologia ser incorporada pelo SUS é necessário conduzir uma análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança desta, além da avaliação econômica comparativa

dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes. É estabelecido um prazo de 180 dias para ofertar a nova tecnologia para o SUS após a publicação da deliberação no Diário Oficial da União (DOU). A lei ainda estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação (BRASIL, 2015).

As recomendações da CONITEC devem considerar o impacto da incorporação da tecnologia no sistema público de saúde e sua relevância tecnológica deve ser estabelecida pela observação das melhores evidências científicas, prevendo-se também consulta pública. Se favorável à inclusão, deve ser analisado o impacto financeiro da incorporação e elaborado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Os critérios referidos de priorização da CONITEC para incorporação tecnológica (em ordem hierárquica) são a necessidade social, evidência científica, prioridades da política de saúde e disponibilidade de recursos (BRASIL, 2012).

As recomendações da CONITEC devem ser referendadas pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e, posteriormente, encaminhadas ao Ministro da Saúde. Após a deliberação do Ministro de Estado da Saúde, o processo deverá retornar à CONITEC e novamente à respectiva área técnica para incorporação ou retirada da tecnologia. Caso a decisão seja desfavorável à solicitação, a CONITEC deverá aceitar pedidos de reconsideração no prazo de 30 dias (BRASIL, 2012).

### 3.3. FARMACOECONOMIA

#### 3.3.1. Definição e conceitos

Pode-se definir a farmacoeconomia como uma ciência social focada na descrição e análise de custos de produtos farmacêuticos e serviços e seus impactos individuais, em sistemas de saúde e na sociedade (PRADELLI; WERTHEIMER, 2013). O termo farmacoeconomia é utilizado para definir a avaliação econômica de fármacos, avaliando a extensão a qual eles promovem benefícios adicionais em relação aos custos inseridos. São necessárias informações que guiem os tomadores de decisão se vale ou não a pena pagar mais para se ter os benefícios adicionais que uma nova terapia oferece em

relação a já utilizada. A avaliação de fármacos passou de apenas considerar a eficácia e segurança para abranger perspectivas econômicas, afetando quais terapias devem ou não ser introduzidas em sistemas de saúde (PRADELLI; WERTHEIMER, 2013). Sendo, assim é de grande interesse que no Brasil ocorra um aprofundamento em tecnologias em saúde, pois os recursos são escassos e mal empregados (FELICISSIMO, 2000).

Para uma tecnologia entrar no mercado, esta deve ser licenciada por órgãos regulatórios, e para que isso ocorra é necessário que se forneça evidências de que esta tecnologia é segura, eficaz e de qualidade. Com o aumento dos custos dos planos de saúde, estes três quesitos já não são suficientes para garantir as vendas, sendo necessárias evidências de custo efetividade. É preciso saber se esta tecnologia fornece alguma vantagem em relação ao tratamento já utilizado, apesar de ter um custo maior, por exemplo, o que justificaria seu custo. A eficiência acabou se tornando o quarto obstáculo para a entrada de uma nova terapia (DALCIO; MARI; FERRAZ, 2007; TAYLOR et al., 2004).

Mesmo que os resultados obtidos com os serviços de saúde sejam positivos, os recursos utilizados sempre poderiam ter sido gastos de outra maneira, sendo assim o progresso econômico é influenciado por este serviço (FELICISSIMO, 2000). Deve-se entender que os serviços em saúde são de difícil visualização do ponto de vista monetário, porém deve-se diminuir a barreira entre economia e saúde estimulando estudos nessas áreas e fornecendo ferramentas para que isso aconteça. É difícil encontrar economistas interessados em saúde ou profissionais de saúde interessados em economia, porém é de suma importância para os gestores em saúde terem noções de economia para saberem planejar seus recursos. Em alguns países desenvolvidos já são introduzidos conhecimentos de economia para as pessoas que desejam trabalhar com saúde (DEL NERO, 2002).

### 3.3.2. Tipos de avaliação econômica

Dependendo de como se vai avaliar os resultados de saúde das opções consideradas na avaliação econômica e como se configurará a unidade para ser utilizada de forma eficaz, pode ser escolhido um ou outro tipo de avaliação econômica:

custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização, custo-benefício e custo consequência

A análise de custo-efetividade (*cost-effectiveness analysis* – CEA) pode ser definida como um desenho de estudo econômico onde as consequências de diferentes intervenções são mensuradas utilizando um único desfecho, geralmente em unidades “naturais”, por exemplo, anos de vida ganho, mortes evitadas, ataques cardíacos evitados, ou casos detectados, e as intervenções são comparadas em termos de custo por unidade de efetividade (PRADELLI; WERTHEIMER, 2013)

O tipo de análise utilizada quando se leva em consideração os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) é chamado de análise de custo-utilidade, do inglês *cost-utility analysis* (CUA). O QALY é derivado do impacto da intervenção em qualidade e quantidade de vida, sendo o produto aritmético da expectativa de vida e a medida da qualidade dos anos de vida restantes. O QALY é demonstrado em valores que vão de 0, equivalente a morte, e 1, melhor estágio saudável possível, entretanto alguns estados de saúde são piores do que estar morto, portanto recebem valores negativos (PRADELLI; WERTHEIMER, 2013).

Quando os desfechos de duas intervenções são semelhantes ou virtualmente iguais, pode ser utilizada a análise de custo-minimização (*cost-minimization analysis* – CMA), onde apenas é levada em consideração a diferença de custo entre as intervenções. Há a necessidade desses desfechos serem minuciosamente comparados para se confirmar a semelhança, visto que a visão terapêutica (efetividade do tratamento) pode ser diferente da visão do paciente (PRADELLI; WERTHEIMER, 2013).

Na análise de custo-benefício (*cost-benefit analysis* - CBA), os custos e desfechos são expressos em valores monetários, assim, além de ser capaz de fazer comparações entre todas as áreas da saúde, comparações podem ser feitas também com programas em educação, transporte e meio-ambiente, por exemplo. O problema surge quando é tentado atribuir valor monetário em benefícios intangíveis, onde preços não existem. O objetivo destas abordagens é maximizar os benefícios (efeitos em saúde) em relação à quantidade de recursos utilizados. Entretanto, a complexidade em relacionar valores monetários aos serviços de saúde e as imperfeições do CEA e CMA fizeram com que o CUA seja a principal técnica utilizada para conduzir avaliações



farmacoeconômicas (PRADELLI; WERTHEIMER, 2013). O QUADRO 3 sintetiza os quatro principais tipos de avaliação farmacoeconômica.

<b>Tipo de avaliação</b>	<b>Tipo de consequência</b>	<b>Resultados expressos</b>
<b>Análise de Custo-Efetividade (CEA)</b>	A efetividade é expressa em unidades não monetárias.	Custo por unidade natural.
	Anos de vida ganhos, hospitalizações evitadas.	Custo por ano de vida ganho.
<b>Análise de Custo-Utilidade (CUA)</b>	Anos de vida ganhos ajustados pela qualidade.	Custo por QALY ganho.
<b>Análise de Custo-Minimização (CMA)</b>	Assume que não há diferença nos desfechos entre os tratamentos.	Diferença de custo entre A e B.
<b>Análise de Custo-Benefício (CBA)</b>	Custos e desfechos são mensurados em valor monetário (dólar, real).	Benefício Real.

QUADRO 3 – DEFINIÇÕES DE TIPOS DE AVALIAÇÕES FARMACOECONÔMICAS  
 FONTE: Adaptado de PRADELLI; WERTHEIMER, 2013

### 3.4. CUSTO DA DOENÇA (CdD)

Os estudos de custo da doença são análises descritivas sobre o impacto econômico que uma determinada doença tem em uma população e têm como objetivo identificar e mensurar todos os custos de uma doença (BYFORD; TORGERSON; RAFTERY, 2000; LARG; MOSS, 2011; SEGEL, 2006). Estudos de custo da doença vêm sendo feitos durante as últimas décadas e por mostrarem o impacto que uma doença pode causar em uma sociedade, são empregados por órgãos de saúde pública (RICE, 2000). A informação sobre estes custos ajuda os tomadores de decisão em saúde a alocar os recursos onde são mais necessários. Para o governo, as informações sobre custos podem mostrar o impacto financeiro que uma doença tem em um programa de saúde, enquanto para o setor privado, podem mostrar quais doenças tem um efeito significativo em seus custos (SEGEL, 2006). Além disso, estes estudos podem fornecer informações relevantes em análises de custo benefício e custo efetividade, sendo amplamente utilizados (BYFORD et al., 2000; HODGSON; MEINERS, 1982; SEGEL, 2006).

Entretanto, existem limitações neste tipo de estudo. Análises de custo-benefício e custo-efetividade, por exemplo, trazem informações que podem auxiliar na melhor decisão a ser tomada em respeito a uma determinada doença (BYFORD et al., 2000; SEGEL, 2006). Estudos de custo da doença podem mostrar onde há a necessidade de se investir os recursos, porém são limitados por não mostrar os benefícios que este investimento pode trazer (DRUMMOND, 1992).

Os CdD podem variar em relação a perspectiva, fonte de dados e custos. É necessário que estes sejam devidamente especificados para que se tenha um entendimento claro sobre o estudo, sendo estes, principalmente para políticas públicas, uma ferramenta importante (HODGSON; MEINERS, 1982; RICE, 2000; SEGEL, 2006).

#### 3.4.1. Custos

Existem três tipos principais de custos, custo direto, indireto e intangível, porém existem outros tipos que podem ser utilizados em avaliações farmacoeconômicas. O QUADRO 4 define alguns deles.

TERMO	DEFINIÇÃO
<b>Custo direto</b>	Custo dos bens e serviços que são utilizados no tratamento
<b>Custo incremental</b>	Custo adicional em um tratamento comparado a outra alternativa
<b>Custo indireto</b>	Valor da perda de produção em decorrência da doença (custo de produtividade)
<b>Custo intangível</b>	Valor dos efeitos psicológicos como dor e sofrimento
<b>Custo marginal</b>	Mudança no custo total que resulta da produção de uma unidade adicional
<b>Custo de mortalidade</b>	O custo sujeito a morte
<b>Custo de oportunidade</b>	Valor de todos os custos em um uso alternativo

QUADRO 4 - DESCRIÇÃO DOS TIPOS DE CUSTO (CONCLUSÃO)  
FONTE: Adaptado de PRADELLI; WERTHEIMER, 2013

Um CdD completo engloba ambos os custos diretos e custos indiretos, porém dependendo da perspectiva a utilização de um ou do outro pode ser desnecessária. Os custos diretos mensuram o custo de oportunidade dos recursos utilizados no tratamento de uma doença, enquanto os custos indiretos mensuram o valor dos recursos perdidos (SEGEL, 2006). Apesar de alguns estudos incluírem os custos intangíveis na forma de medida de qualidade de vida, sua utilização é limitada pela dificuldade em valorar este tipo de custo (HODGSON; MEINERS, 1982; SEGEL, 2006).

#### 3.4.1.1. Custos Diretos

Este tipo de custo é dividido em custos médicos e não médicos. Os custos diretos médicos, que são referentes a intervenção médica em si, incluem visitas médicas, internações, exames laboratoriais, medicamentos, equipamentos, suprimentos médicos, reabilitação (DALCIO et al., 2007; PRADELLI; WERTHEIMER, 2013; SEGEL, 2006). Os custos diretos não médicos, diretamente envolvidos com os resultados da doença, podem ser com transporte para os locais de tratamento, alimentação especializada ou também mudanças na casa ou carro do doente, por exemplo (DALCIO et al., 2007; HODGSON; MEINERS, 1982; PRADELLI; WERTHEIMER, 2013)

#### 3.4.1.2. Custos Indiretos

Neste estão incluídos os custos de morbi-mortalidade. Os custos indiretos abrangem os que limitam o indivíduo a ter um desempenho satisfatório no trabalho, ou ainda que este não trabalhe. Também são incluídos os custos de pessoas relacionadas ao doente que necessitam ausentar-se de seus trabalhos para acompanhá-lo em consultas ou cuidados em casa (DALCIO et al., 2007; PRADELLI; WERTHEIMER, 2013; SEGEL, 2006). Existem diferentes maneiras de se chegar aos custos indiretos de uma doença sendo os principais o método de PIB per capita, de custo por atrito e o de disposição a pagar (SEGEL, 2006).

#### 3.4.1.2.1. Método de PIB per capita

Este método mensura a perda de produtividade em termos de perda de ganhos que um doente poderia fornecer. Caso um indivíduo morra ou fique permanentemente desabilitado, este método multiplica os ganhos perdidos para cada idade pela probabilidade de se viver até esta idade. Os ganhos em anos futuros são descontados e geralmente é utilizada uma taxa de 1% de ganhos por ano (SEGEL, 2006).

#### 3.4.1.2.2. Método de custo por atrito

Este método leva em consideração os custos com perda de produtividade, porém até o momento em que o doente é substituído em sua função. Nesta abordagem assume-se que as perdas devem ser apenas contabilizadas até que o empregador substitua o indivíduo que não pode mais trabalhar, este denominado como período de atrito (SEGEL, 2006). Os utilizadores do método de custo por atrito argumentam, em relação ao método de PIB per capita, que os custos são superestimados porque a perda de produtividade se dá apenas no período de atrito. Porém este método não é muito utilizado devido a grande demanda de dados necessários para estimar as perdas no período de atrito (PAGANO et al., 1999; ROTHERMICH; PATHAK, 1999)

#### 3.4.1.2.3. Método de disposição a pagar

Esta abordagem mensura quanto um indivíduo pagaria para reduzir a probabilidade de uma doença. Isto pode ser calculado através de formulários, por exemplo (SEGEL, 2006).

#### 3.4.1.2.4. Comparando os métodos de custo indireto

O método do PIB per capita é o mais utilizado, porém existe a crítica que este designa valores mais altos para certos grupos em detrimento de outro (idade, sexo, etnia), portanto grupos que apresentam ganhos menores recebem valores menores

(DRUMMOND, 1992; HODGSON; MEINERS, 1982). Isto pode ser corrigido pelo método de disposição a pagar, que gera valores maiores para mensurar a vida. Porém, há a necessidade da utilização de formulários extensos que servem para as pessoas mostrarem o quanto estão dispostas a pagar para evitar determinada doença. Para doenças contagiosas, este método fica restrito, pois as pessoas geralmente levam em consideração apenas as doenças em si mesmas e não a gravidade desta de poder ser transmitida em uma sociedade (HODGSON; MEINERS, 1982; SEGEL, 2006). A decisão de um método pode ter grandes diferenças nos custos indiretos. Um estudo conduzido de perda de produtividade em pacientes com esquizofrenia mostrou que os custos indiretos utilizando o método do PIB per capita foram 70 vezes maiores do que utilizando o método por atrito (GOEREE et al., 1999). Tendo em vista a variação possível dependendo do método escolhido deve-se especificar claramente a abordagem utilizada, visto que os custos indiretos tem um grande impacto nos custos totais de uma doença (SEGEL, 2006).

#### 3.4.2. Perspectiva: quem paga a conta?

Um estudo de custo da doença pode ser conduzido de diferentes perspectivas, sendo em relação à sociedade, a um sistema de saúde público, privado, uma empresa, um hospital. Dependendo da perspectiva, os custos podem mudar, sendo cada uma detentora de informações úteis para um grupo específico. O QUADRO 5 apresenta os tipos de custo para cada tipo de perspectiva (SEGEL, 2006).

Um estudo não necessariamente levará em consideração apenas uma perspectiva e o propósito deste estudo determinará qual delas será utilizada. Por exemplo, um estudo voltado para os custos médicos de uma doença utilizará o ponto de vista de um plano de saúde. Entretanto, o ponto de vista da sociedade é o mais abrangente de todos, porque inclui os custos médicos e indiretos que influenciam todos os membros de uma sociedade.

PERSPECTIVA	CUSTO MÉDICO	CUSTO DE MORBIDADE	CUSTO DE MORTALIDADE	CUSTO NÃO MÉDICO
<b>Sociedade</b>	Todos os custos	Todos os custos	Todos os custos	Todos os custos
<b>Saúde Pública</b>	Todos os custos	-	-	-
<b>Saúde Privada</b>	Custos cobertos	-	Custos cobertos	-
<b>Empresa</b>	Custos cobertos	Perda de produtividade (presença/ausência)	Perda de produtividade	-

QUADRO 5 - CUSTOS E PERSPECTIVAS

NOTAS: Utilizando o ponto de vista da sociedade todos os tipos de custos são abrangidos no estudo, relacionados direta ou indiretamente ao paciente e as consequências que a doença pode desencadear. Do ponto de vista da saúde pública apenas os custos médicos são utilizados, visto que são os custos que o governo irá cobrir. Do ponto de vista da saúde privada os custos médicos e de mortalidade cobertos pelo plano de saúde serão utilizados. Do ponto de vista de uma empresa serão incluídos os custos médicos cobertos e os custos de morbimortalidade que podem afetar o desempenho do paciente na empresa ou até mesmo sua ausência.

FONTE: ADAPTADO DE SEGEL, 2006

Este tipo de perspectiva é o ideal na utilização de estudos de CdD que são utilizados em análises de custo-efetividade. Porém neste tipo de perspectiva a quantidade necessária de dados é muito grande, o que dificulta sua utilização, principalmente em doenças raras, onde os dados são escassos (SEGEL, 2006). Por apresentarem uma gama maior de tipos de custos incluídos, os estudos com perspectiva da sociedade e de saúde pública, geralmente, tendem a ter custos maiores do que em outros pontos de vista. Um estudo utilizou ponto de vista da saúde pública e privada nos custos da herpes genital, mostrando na primeira um custo total de 984 milhões de dólares e no outro 283 milhões de dólares. Desta forma, é possível observar que a escolha na perspectiva pode ter um efeito considerável nos custos de uma doença (SEGEL, 2006; SZUCS et al., 2001).

### 3.4.3. Taxa de desconto

O desconto é um método econômico utilizado para transformar um valor monetário futuro para um valor atual. Por exemplo, um pagamento de R\$ 100,00 hoje vale mais do que este mesmo valor daqui um ano, porque, considerando uma taxa de juros de 3%, por exemplo, R\$ 3,00 devem ser adicionados caso este pagamento futuro

seja recebido hoje. Considerando que a taxa de juros é intimamente relacionada com a taxa de desconto, pode-se calcular o valor presente pela fórmula  $VP = \text{pagamento} / (1+r)^n$ .  $VP$  sendo o valor presente que será recebido em  $n$  anos com uma taxa de desconto  $r$ . A utilização da taxa de desconto é importante para custos diretos e indiretos que acumulam depois do primeiro ano. Esta taxa varia de 0% a 10%, sendo a mais utilizada em análises de custo-efetividade a de 3% (SEGEL, 2006)

#### 3.4.4. Perspectiva de incidência e de prevalência

Os estudos de custo da doença podem ter dois tipos de abordagem, a de incidência e a de prevalência. A FIGURA 12 ilustra de maneira simplificada os dois tipos de abordagem.

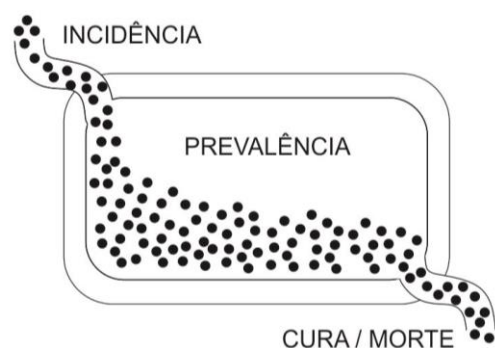


FIGURA 12 - ESQUEMA EXPLICATIVO DO CONCEITO DE INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

NOTAS: Incidência pode ser definida como os casos novos de uma determinada doença em um determinado período, enquanto que a prevalência a quantidade de indivíduos já diagnosticados com esta doença.

FONTE: O autor, 2016

A abordagem de incidência estima os custos de uma doença desde um ponto de partida até sua conclusão, mensurando o custo total do paciente durante toda sua vida (*lifetime costs*). O ponto de partida geralmente são todos os casos novos de uma doença durante um ano. Na incidência são incluídos os custos médicos da vida toda do paciente, de morbidade, mortalidade, todos estes descontados, que foram utilizados na população estudada. Na abordagem de prevalência, são incluídos os custos médicos e de morbidade em uma determinada faixa de tempo, geralmente um ano, independente do início da doença. Estes são mais comumente utilizados porque necessitam de menos

dados, não sendo necessário presumir nada além do ano analisado (FIVE-Part Webcast on Economic Evaluation: Cost of Illness: The Second of a Five-Part Series, 2014; SEGEL, 2006).

Os *lifetime costs* podem ser calculados estimando o custo total através do custo anual da doença, considerando-a estável. Porém, a melhor maneira de efetuar este cálculo é utilizando um estudo longitudinal que abrange todo o percurso da doença, visto que podem existir mudanças nas tecnologias envolvidas, por exemplo. O método mais utilizado para o cálculo dos *lifetime costs* é fazendo a extratificação dos custos por faixa etária, assumindo que os custos variam conforme o progresso da idade. Outra forma seria utilizar esta extratificação e incluir um grupo de indivíduos sem a doença, desta forma sendo possível calcular o custo incremental por pessoa por idade para os doentes. Combinando estes custos com o número de pessoas com a doença capazes de sobreviver em cada faixa etária é possível estimar o custo total de vida (SEGEL, 2006).

Para doenças de caráter agudo, a utilização de ambas as abordagens não faz diferença, visto que não devem existir custos no futuro. Porém, para doenças crônicas, onde os custos ultrapassam somente o primeiro ano, o ideal é a utilização da abordagem de incidência, visto que esta fornece informações de custos futuros. Se compararmos o percurso da doença com um filme, deve-se levar em conta que a utilização da abordagem de prevalência, neste tipo de situação, seria caracterizada como uma “cena” dos custos em um determinado tempo (HODGSON; MEINERS, 1982; SEGEL, 2006).

Apesar de utilizarem os mesmos tipos de custos (diretos, indiretos) o método de desconto utilizado na abordagem de incidência faz com que os custos, geralmente, sejam menores. Na tabela abaixo tem-se o exemplo de uma doença hipotética que conta com um caso novo a cada ano e que é curada em 3 anos com um custo anual de R\$ 100,00 (TABELA 3) (SEGEL, 2006).

TABELA 3 - EXEMPLO HIPOTÉTICO DE DESCONTO

PACIENTE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
A	R\$ 100	R\$ 100	R\$ 100	-	-
B	-	R\$ 100	R\$ 100	R\$ 100	-
C	-	-	R\$ 100	R\$ 100	R\$ 100

FONTE: Adaptado de SEGEL, 2006



Utilizando como base o ano 3, no método prevalência seriam somados os custos dos pacientes A, B e C, totalizando R\$ 300,00. Já o método de incidência leva em consideração apenas o paciente C, visto que foi o único a ser diagnosticado com a doença no ano 3. Utilizando uma taxa de desconto de 3%, com esta abordagem seria estimado um custo total de R\$ 291,35, (segundo a fórmula:  $R\$100 + R\$100/(1,03)^1 + R\$100/(1,03)^2$ ) o que é menor do que o custo estimado pela abordagem de prevalência. Quanto maior a duração da doença maior serão as diferenças nos custos (SEGEL, 2006).

Os custos de uma doença podem ser considerados *back-loaded* e *front-loaded*. O primeiro acontece quando os custos da doença são maiores no início tendendo a diminuir com a progressão (pneumonia, por exemplo), o segundo é o oposto (obesidade infantil, por exemplo). Mesmo para estes dois tipos de custo, as diferenças nas abordagens prevalecem, onde esta é mais pronunciada para as doenças com custo *back-loaded* (TABELA 4) (SEGEL, 2006).

TABELA 4 - EXEMPLO HIPOTÉTICO DE CUSTO *BACK-LOADED*

PACIENTE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
A	R\$ 100	R\$ 100	R\$ 500	-	-
B	-	R\$ 100	R\$ 100	R\$ 500	-
C	-	-	R\$ 100	R\$ 100	R\$ 500

FONTE: Adaptado de SEGEL, 2006

Utilizando a abordagem de prevalência seria obtido um custo de R\$ 700,00 no ano 3, enquanto que para a de incidência um custo de R\$ 668,39 ( $R\$100 + R\$100/(1,03)^1 + R\$500/(1,03)^2$ ) (SEGEL, 2006).

No exemplo de *front-loaded* (TABELA 5), da mesma forma que no caso anterior, na abordagem de prevalência os custos estimados para o ano 3 são de R\$ 700,00, enquanto que para a de incidência a diferença diminui, R\$ 691,35 ( $R\$500 + R\$100/(1,03)^1 + R\$100/(1,03)^2$ ). Esta diferença existe porque os valores maiores no futuro tem um desconto maior, contribuindo menos para os custos atuais (SEGEL, 2006)

TABELA 5 - EXEMPLO HIPOTÉTICO DE CUSTO *FRONT-LOADED*

PACIENTE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
A	R\$ 500	R\$ 100	R\$ 100	-	-
B	-	R\$ 500	R\$ 100	R\$ 100	-
C	-	-	R\$ 500	R\$ 100	R\$ 100

FONTE: Adaptado de SEGEL, 2006

Um estudo conduzido nos EUA sobre os custos totais de vida com epilepsia mostraram que as diferentes abordagens tendem a obter valores próximos, sendo US\$ 12,5 bilhões para a de prevalência e US\$ 11,1 bilhões para de incidência, sendo que a diferença para os custos diretos foram de US\$ 100 milhões entre as duas abordagens. Estes custos foram similares porque foram calculados os *lifetime costs* utilizando o custo anual e a taxa de sobrevivência. Esta maneira é mais utilizada em detrimento da dificuldade de se conduzir um estudo pelo tempo total de duração de uma determinada doença (BEGLEY et al., 2000; SEGEL, 2006).

#### 3.4.5. Abordagem econométrica, de *top-down* e *bottom-up*

Existem outros três tipos de abordagem utilizadas em estudos de CdD: Abordagem *top-down*, abordagem *bottom-up* e abordagem econométrica (SEGEL, 2006).

##### 3.4.5.1. Abordagem *top-down*

Também conhecida como abordagem epidemiológica ou de risco atribuído, utiliza dados agregados, de planos de saúde, por exemplo. Os custos neste tipo de abordagem são calculados por meio da multiplicação dos custos totais com o tratamento da doença pela proporção dos serviços utilizados pelos pacientes. A vantagem deste método é que utiliza diretamente os custos totais sem a necessidade de extrapolação, porém existe a necessidade de um banco de dados de qualidade (HENRIKSSON et al., 2001; LARG; MOSS, 2011).

#### 3.4.5.2. Abordagem *bottom-up*

Neste método são estimados os custos necessários para se tratar a doença, geralmente em nível nacional. Os custos totais são obtidos pela multiplicação do custo do tratamento pela prevalência da doença. São somados todos os custos necessários para o tratamento da doença, multiplicando o custo unitário de algo utilizado no tratamento por quanto este é utilizado. Por exemplo, o custo de uma consulta médica é multiplicado pelo número de consultas feitas, obtendo uma média para o valor de consultas necessárias no tratamento da doença. Repetindo isto para os diferentes recursos utilizados obtém-se o custo por unidade, este que pode ser multiplicado pela prevalência da doença estimando os custos totais desta. Uma desvantagem deste método é a necessidade de uma amostra representativa e um valor de prevalência preciso para se poder fazer a extrapolação dos valores de forma correta (HENRIKSSON et al., 2001; SEGEL, 2006).

#### 3.4.5.3. Abordagem econométrica

Esta abordagem faz a comparação de custos entre uma população com a doença e outra sem a doença. Geralmente é feita uma análise de regressão utilizando várias características demográficas (gênero, idade, etnia) e a presença de outras condições crônicas. Neste método são calculados os custos incrementais de uma doença em relação a uma população sem esta condição (SEGEL, 2006).

#### 3.4.6. Definição da doença

É importante que se defina exatamente a doença em estudo, pois os custos desta dependem de como a doença é definida no diagnóstico do paciente. Por exemplo, uma doença cardíaca pode ser definida de diferentes maneiras, incluindo ou excluindo condições que vão de angina até isquemia cardíaca e até hipertensão. Estas condições podem ter um efeito significativo nos resultados dos custos (SEGEL, 2006). Um estudo de CdD de angina demonstra esse efeito. Nele a angina foi definida tanto de maneira

específica, só a angina, como de maneira mais abrangente, juntamente com todas as outras doenças coronarianas. O custo entre as duas definições variou de US\$ 1,9 bilhões para US\$ 74,8 bilhões, mostrando a necessidade de se deixar claro como a doença é definida (JAVITZ et al., 2004; SEGEL, 2006).

É necessário também definir se a doença em estudo terá um diagnóstico secundário. Este deve ser citado como a causa da doença, como um fator de complicação ou apenas como uma informação adicional para o plano de saúde. Por exemplo, se o diabetes for utilizado como doença secundária em um paciente. Se o diagnóstico for feito para uma amputação de pé neste paciente, o diabetes pode ser definido como a causa. Para um procedimento cardíaco, o diabetes pode ser considerado um fator de risco. Já em uma pneumonia, o diabetes servirá apenas para informação adicional, já que não possui influência nenhuma. Pode-se agir de duas formas em relação ao diagnóstico secundário: ignorando-o, podendo subestimar os custos relacionados a doença, ou ainda definindo um peso nos custos que este diagnóstico secundário tem em relação a doença, por exemplo, 80% diagnóstico primário e 20% diagnóstico secundário (SEGEL, 2006; WARD et al., 2000).

#### 3.4.7. Comorbidades

A presença das comorbidades em uma doença, geralmente definidas pelo diagnóstico secundário, podem ter um grande impacto no custo desta. Porém, a separação nos custos de uma comorbidade é complicada para se fazer, podendo ocorrer uma sobreposição destes custos com os custos da doença, superestimando o valor (SEGEL, 2006; WARD et al., 2000).

## 4. MÉTODOS

### 4.1. DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo exploratório de custo da doença, tendo abordagem quantitativa, com caráter de prevalência, retrospectivo e *bottom-up*.

### 4.2. LOCAL DE REALIZAÇÃO

A coleta de dados foi realizada no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), o qual conta com um Ambulatório de Endocrinologia que funciona diariamente das 07:30h às 12:00h e atende pacientes com diagnóstico de diabetes. Os dados para a pesquisa foram coletados dos prontuários dos pacientes com diabetes tipo 2 atendidos neste ambulatório.

### 4.3. POPULAÇÃO

Participaram do estudo pacientes diabéticos tipo 2 que são usuários do Ambulatório de Endocrinologia do HC/UFPR (SEMPR):

Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes com diagnóstico de diabetes tipo 2;
- Idade superior a 18 anos;
- Comparecimento em ao menos uma consulta no período de 12 meses no ambulatório de endocrinologia no ano de 2012, 2013 ou 2014.

Os critérios de exclusão foram:

- Idade inferior a 18 anos;
- Não comparecimento às consultas;
- Pacientes diagnosticados com outros tipos de diabetes

#### 4.4. AMOSTRAGEM

Foram coletados os dados dos anos de 2012, 2013 e 2014 dos prontuários de pacientes diabéticos tipo 2 que atenderam aos critérios de inclusão. Para a análise de cada paciente, foi utilizado o período de um ano que antecedeu a última consulta de cada paciente no ambulatório de endocrinologia como período de coleta de dados.

#### 4.5. DADOS COLETADOS

Os dados dos participantes da pesquisa foram retirados dos prontuários e registrados em planilhas em Microsoft Office Excel® e Microsoft Office Word®. Os seguintes dados foram coletados: dados demográficos (idade, sexo, peso, altura), dados clínicos (valores de exames como HbA1c, LDL, HDL, colesterol total, triglicérides), medicamentos utilizados, número de exames realizados, número de consultas realizadas e internações relacionadas ao diabetes e comorbidades.

#### 4.6. USO DE RECURSOS

Por se tratar de um estudo sob perspectiva do SUS, foram incluídos apenas os custos diretos médicos, visto que apenas este tipo de custo é coberto. Estes foram a somatória dos custos de consultas médicas e não médicas (nutricionista), exames laboratoriais, medicamentos, e internações.

Para se calcular o valor gasto com consultas foi utilizada a tabela do SIGTAP para avaliar o custo de cada consulta, então o valor foi multiplicado pelo número de consultas de cada paciente.

O valor de HbA1c e o número de todos os exames foram coletados a partir da primeira consulta dentro do ano avaliado. Grande parte do custo dos exames foi obtido através da tabela do SIGTAP e o restante foi fornecido pelo setor de planejamento (SEPLAN) do HC-UFPR.

O caput 1 e 2 do artigo 10 da Portaria n. 4.217, de 28 de dezembro de 2010 que aprova as normas de financiamento e execução do componente básico da assistência farmacêutica discorre:

§ 1º com o objetivo de apoiar a execução do componente básico da assistência farmacêutica, as secretarias estaduais e as municipais de saúde podem pactuar nas CIB a aquisição de forma centralizada dos medicamentos e insumos pelo gestor estadual, na forma de atas estaduais de registro de preços ou por consórcios de saúde. § 2º quando da utilização de atas estaduais de registro de preços, o edital elaborado para o processo licitatório deve dispor sobre a possibilidade da utilização pelos municípios (BRASIL, 2010c).

Portanto, os valores dos medicamentos foram retirados de três fontes:

- Através da tabela de Componentes Especializados da Assistência Farmacêutica (CEAF) de outubro de 2014, fornecida pelo Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR);

- Através da base de dados de compra do próprio CEMEPAR, utilizando o último valor pago de cada lote de cada medicamento (coleta realizada em outubro de 2014);

- E através da tabela do Consórcio Paraná Saúde lotes 8 9 10/2014, fornecido pelo mesmo. Em 1999, os municípios do estado do Paraná, com apoio da Secretaria de Estado da Saúde, constituíram o Consórcio Paraná Saúde, que hoje possui 394 municípios associados dos 399 do estado. O consórcio faz a aquisição dos medicamentos elencados na Assistência Farmacêutica Básica, preservando a autonomia de cada município na seleção e quantificação dos medicamentos de suas necessidades, a cada aquisição (PARANÁ, 2011).

O preço da concentração do medicamento coletado nos prontuários foi multiplicado pelo seu valor e o resultado multiplicado pelo número de meses em que este foi utilizado. Por exemplo, para um paciente que utilizou uma determinada concentração de um medicamento na primeira consulta e outra concentração na segunda consulta, o valor gasto com medicamentos por este paciente foi o primeiro medicamento multiplicado por seis meses de uso e o segundo também por seis meses, totalizando sempre um ano (12 meses divididos pelo número de consultas). Esta lógica foi aplicada para todas as quantidades de consultas dos pacientes (QUADRO 6)

CONSULTAS	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
MEDICAMENTO 1ª CONSULTA	Metformina 500mg	Metformina 500mg	Metformina 500mg
MEDICAMENTO 2ª CONSULTA	-	Metformina 850mg	Metformina 500mg
MEDICAMENTO 3ª CONSULTA	-	-	Metformina 850mg
CÁLCULO	Preço 500mg x 12 meses	(preço 500mg x 6 meses) + (preço 850mg x 6 meses)	(preço 500mg x 8 meses) + (preço 850mg x 4 meses)

QUADRO 6 - CÁLCULO DE VALOR GASTO COM MEDICAMENTOS

Não foram encontradas nas tabelas de preço, para alguns medicamentos, as concentrações prescritas, então o cálculo foi feito com uma concentração de valor multiplicável encontrada nas tabelas de preço. Por exemplo, para um medicamento prescrito com concentração de 20mg onde só foi encontrado o preço de 5mg. Neste caso foi feita a multiplicação por quatro para alcançar a concentração encontrada. Ocorreram casos também onde foi necessária a redução da concentração, limitando-se apenas a divisão do medicamento em dois.

O cálculo das insulinas foi feito respeitando a validade de um mês dos frascos, portanto para os pacientes que utilizam insulina, foi contabilizado pelo menos um frasco mensal pelo tempo de uso determinado no prontuário. Junto com os gastos de insulina, foram considerados os gastos de seringa com agulha, sendo respeitada a utilização de uma seringa com agulha para cada aplicação.

Os valores das diárias de internação hospitalar foram fornecidas pelo SEPLAN, estas que são calculadas através da metodologia de custeio por absorção. O custeio por absorção é definido como um “critério onde se apropriam todos os custos de produção quer custos fixos, quer custos variáveis, diretos ou indiretos, e tão somente os custos de produção, aos produtos elaborados” (MARTINS, 2003). Os custos diretos (aqueles que podem ser mensurados em cada produto) são alocados diretamente em cada objeto de custeio (centro de custo, departamento, atividade, produto etc.). Já os custos indiretos (aqueles que não podem ser mensurados diretamente em cada produto) são alocados



ao objeto de custeio por meio de critérios de rateio. O método do custeio por absorção é o mais utilizado pelas instituições hospitalares, pois possibilita calcular o custo tanto por unidades de serviço quanto por procedimentos e padronizar as informações quanto os custos das unidades hospitalares, tendo como característica apropriar integralmente todos os custos diretos ou indiretos ao produto ou serviço fornecido (GESTÃO de custos hospitalar por absorção, 2015).

#### 4.7. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados referentes ao perfil dos pacientes e custos do diabetes foram analisados por estatística descritiva e testes de associação. A escolha dos testes estatísticos foi baseada na distribuição dos dados. Para avaliar a normalidade das variáveis foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov. Todas as variáveis apresentadas não possuíram distribuição normal (APÊNDICE A), portanto os valores de mediana foram utilizados assim como o teste de Mann-Whitney para comparação de médias. Foi utilizado o teste de chi-quadrado para comparação de proporções. Para os testes de correlação foi utilizado o coeficiente *rho* de Spearman. Não foi possível realizar modelagem de regressão linear para os custos pois estes não apresentam distribuição normal, sendo este um dos requisitos para realização do teste. Todas as análises estatísticas foram processadas com auxílio dos programas estatísticos STATISTICA StatSoft v.10.0 e SPSS v.22.0. Foram considerados estatisticamente significativos resultados com valor de  $p < 0,05$ .

#### 4.8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, protocolo de registro CAAE: 18133213.3.0000.0096, registro CEP: 411.484/2013-09.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. PERFIL DOS PACIENTES

Foram incluídos 726 pacientes diabéticos tipo 2 tratados no HC-UFPR. O perfil dos pacientes ficou dividido em dados de sexo, idade, peso, altura, IMC e dados clínicos como valor de perfil lipídico (LDL-C, HDL-C, colesterol total, triglicerídeos), HbA1c e comorbidades (TABELA 6).

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS PACIENTES (CONTINUA)

Variável		Quantidade	Porcentagem
Sexo (n = 726)			
Masculino		230	31,3%
Feminino		496	68,7%
Idade (n = 726)			
20 - 29 anos		4	0,6%
30 - 39 anos		27	3,7%
40 - 49 anos		59	8,1%
50 - 59 anos		171	23,6%
60 - 69 anos		276	38,0%
70 - 79 anos		151	20,8%
80+		38	5,2%
Mediana (Intervalo Interquartil)		63 (55 - 70)	
IMC (n = 483) (Kg/m²)			
Masculino (n = 220)			
Abaixo	< 18,5	1	0,5%
Adequado	18,5 - 24,9	28	12,7%
Sobrepeso	25 - 29,9	80	36,4%
Obesidade I	30 - 34,9	71	32,3%
Obesidade II	35 - 39,9	31	14,1%
Obesidade III	> 40	9	4,1%

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS PACIENTES (CONCLUSÃO)

Mediana (Intervalo Interquartil)		30,1 (26,8 – 33,9)	
<b>Feminino (n = 263)</b>			
Abaixo	< 18,5	0	0%
Adequado	18,5 - 24,9	47	17,9%
Sobrepeso	25 - 29,9	102	38,8%
Obesidade I	30 - 34,9	65	24,7%
Obesidade II	35 - 39,9	35	13,3%
Obesidade III	> 40	14	5,3%
Mediana (Intervalo Interquartil)		29,2 (26,0 – 33,3)	

Observa-se que 68,7% dos pacientes diabéticos tipo 2 incluídos no estudo são do sexo feminino sendo que mais de 80% estão na faixa etária de 50 a 80 anos de idade, com uma mediana de 63 anos. Estes dados são semelhantes aos encontrados em outros estudos brasileiros (BAHIA et al., 2011; BORGES; FERRAZ; CHACRA, 2014; REZENDE et al., 2009).

Dados de IMC foram calculados através da relação peso e altura, que é um preditor internacional de obesidade adotado pela OMS (Organização Mundial De Saúde). Pode se observar que mais de 80% dos pacientes estão com sobrepeso ou algum tipo de obesidade, segundo os critérios de classificação. Outro estudo apresentou um valor médio de IMC de 29,6 Kg/m<sup>2</sup>, semelhante ao encontrado em nosso trabalho (BORGES et al., 2014).

A TABELA 7 apresenta os dados de perfil lipídico dos pacientes analisados.

TABELA 7 - PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES (CONTINUA)

<b>Colesterol total (n = 479)</b>		Número	Porcentagem
Desejável	< 200 mg/dL	389	81,3%
Limítrofe	200 a 240 mg/dL	62	12,9%
Elevado	≥ 240 mg/dL	28	5,8%
Mediana (IQ)*		165 (144 - 189)	

TABELA 7 - PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES (CONCLUSÃO)

<b>Triglicérides (n = 476)</b>			
Desejável	< 150 mg/dL	280	58,8%
Limítrofe	150 a 199 mg/dL	99	20,8%
Elevado	200 a 499 mg/dL	92	20,0%
Muito elevado	≥ 500 mg/dL	2	0,4%
	Mediana (IQ)	133 (93 - 185)	
<b>HDL-C (n = 480)</b>			
Indesejável	< 40 mg/dL	231	48,1%
Limítrofe	40 a 60 mg/dL	227	47,3%
Desejável	> 60 mg/dl	22	4,6%
	Mediana (IQ)	40 (35 - 47)	
<b>LDL-C (n = 472)</b>			
Ótimo	< 100mg/dL	270	57,3%
Desejável	100 a 129 mg/dL	134	28,5
Limítrofe	130 a 159 mg/dL	44	9,3%
Elevado	160 a 190 mg/dL	15	3,2%
Muito elevado	> 190 mg/dL	8	1,7%
	Mediana (IQ)	93 (77 - 115)	

FONTE: XAVIER et al., 2013

\*IQ = Intervalo Interquartil

Grande parte dos pacientes, apesar de estar com sobrepeso e obesidade, apresentaram o perfil lipídico dentro do aceitável, porém 48% dos pacientes analisados apresentaram níveis de HDL abaixo do valor de referência.

Segundo os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA) valores de HbA1c menores que 7% demonstram um controle glicêmico adequado (STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015). Partindo deste critério, a TABELA 8 apresenta os valores de HbA1c dos pacientes referente ao valor encontrado na primeira consulta do ano analisado de cada paciente.

TABELA 8 - VALORES DE HEMOGLOBINA GLICADA

<b>HbA1c (n = 719)</b>	Mediana (IQ)*	7,8% (6,7 - 9,1)
	N	%
<b>&lt; 7,0 % (Controle glicêmico adequado)</b>	236	32,8
<b>≥ 7,0 % (Controle glicêmico inadequado)</b>	483	67,2
Mann-Whitney	p < 0,001	

\*Intervalo interquartil

Partindo deste critério, 67,2% dos pacientes avaliados estavam com bom controle glicêmico. Os dados de média de HbA1c (8,1%) e de proporção de diabéticos com o controle glicêmico não adequado (75,5%) relatados por BORGES et al. (2014) são semelhantes aos encontrados em nosso estudo. Não foi possível coletar os dados de frequência de monitoramento da glicemia capilar pelos pacientes. A falta do monitoramento da glicemia pode levar à perda do controle da doença e nem sempre por devido a irresponsabilidade do paciente, mas por um sistema de saúde incapaz de atender à demanda de insumos e correlatos. Consequentemente, o mal controle da doença acarreta em possíveis complicações, o que faz com que se aumente os gastos em saúde. Para pacientes com controle glicêmico adequado, é recomendado o monitoramento da hemoglobina glicada pelo menos duas vezes ao ano, enquanto para os pacientes com mal controle glicêmico, quatro vezes ao ano (STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015). A TABELA 9 mostra a frequência de exames de HbA1c dentro de cada grupo.

TABELA 9 - FREQUÊNCIA DE EXAMES DE HbA1c POR GRUPO (CONTINUA)

<b>Controle glicêmico não adequado (n = 483)</b>		
Número de exames de HbA1c	Número de Pacientes	%
1	69	14,3
2	279	58,0
3	129	26,7
4	4	0,8
5	1	0,2

TABELA 9 - FREQUÊNCIA DE EXAMES DE HbA1c POR GRUPO (CONCLUSÃO)

<b>Controle glicêmico adequado (n = 236)</b>		
Número de exames de HbA1c	Número de Pacientes	Porcentagem (%)
1	50	21,2
2	147	62,3
3	39	16,5

A quantidade de exames de HbA1c está diretamente relacionada com o número de consultas de cada paciente, visto que, obviamente, é necessário o requerimento deste exame através do médico, porém nem sempre que o paciente é consultado este exame é requerido. De todos os pacientes analisados, sete não apresentaram exames de hemoglobina glicada dentro do ano avaliado, não sendo possível a separação destes pacientes em nenhum dos dois grupos. Dos pacientes com controle glicêmico adequado, 21,2% não conseguiram fazer o monitoramento de HbA1c sugerido de duas vezes ao ano. Já para o grupo de pacientes controle glicêmico não adequado, apenas 1% atingiu a meta de pelo menos quatro exames anuais. A mediana, considerando todos os pacientes, foi de 2 exames de HbA1c por paciente. No estudo de BORGES et. al. (2014), 18,7% dos pacientes não fizeram sequer um exame de HbA1c anual e 37,3% fizeram apenas um.

As comorbidades são a ocorrência simultânea de uma condição médica juntamente com uma doença, como por exemplo o diabetes (LUIJKS et al., 2015). Foram encontradas diversas comorbidades nos prontuários dos pacientes analisados, muitas sem relação alguma com o diabetes. A TABELA 10 apresenta as comorbidades que mais foram relacionadas.

TABELA 10 - COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES (CONTINUA)

<b>COMORBIDADES</b>	<b>CASOS</b>	<b>%</b>
HAS	559	76,9
DISLIPIDEMIA	556	76,5
HIPOTIREOIDISMO	198	27,2
OUTRAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	145	19,9

TABELA 10 - COMORBIDADES RELACIONADAS AO DIABETES (CONCLUSÃO)

COMORBIDADES	CASOS	%
NEFROPATIA	122	16,8
NEUROPATIA	107	14,7
RETINOPATIA	97	13,3
OSTEOPENIA	61	8,4
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA	56	7,7
OSTEOPOROSE	44	6,1
MICROALBUMINÚRIA	42	5,8
DEPRESSAO	38	5,2
ACIDENTE CEREBROVASCULAR	34	4,7
CATARATA	22	3,0
SOBREPESO	22	3,0
HIPERPARATIREOIDISMO	17	2,3

É estimado que quase 70% dos pacientes diabéticos possuem, pelo menos, algum tipo de doença crônica (exceto doenças cardíacas) no momento do diagnóstico do diabetes (LUIJKS et al., 2015). Cerca de 77% dos pacientes apresentaram hipertensão e dislipidemias, e ainda 19,9% apresentaram pelo menos algum outro tipo de doença cardiovascular. No processo de coleta das comorbidades nos prontuários dos pacientes, foram identificados como doença cardiovascular a Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP), Doença Arterial Coronariana (DAC), insuficiência aórtica, histórico de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatia e prolapso de valva mitral. Foram identificadas 216 outras doenças cardiovasculares em 145 pacientes. O GRÁFICO 1 compara a frequência de hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular e histórico de acidente cerebrovascular entre pacientes com controle glicêmico adequado e não adequado.

Dos 483 pacientes com controle glicêmico não adequado, 79,5% apresentaram dislipidemia, e dos 236 com controle glicêmico adequado, 70,3%. A frequência das comorbidades nos pacientes com controle glicêmico não adequado é maior, o que evidencia a importância no controle da doença.

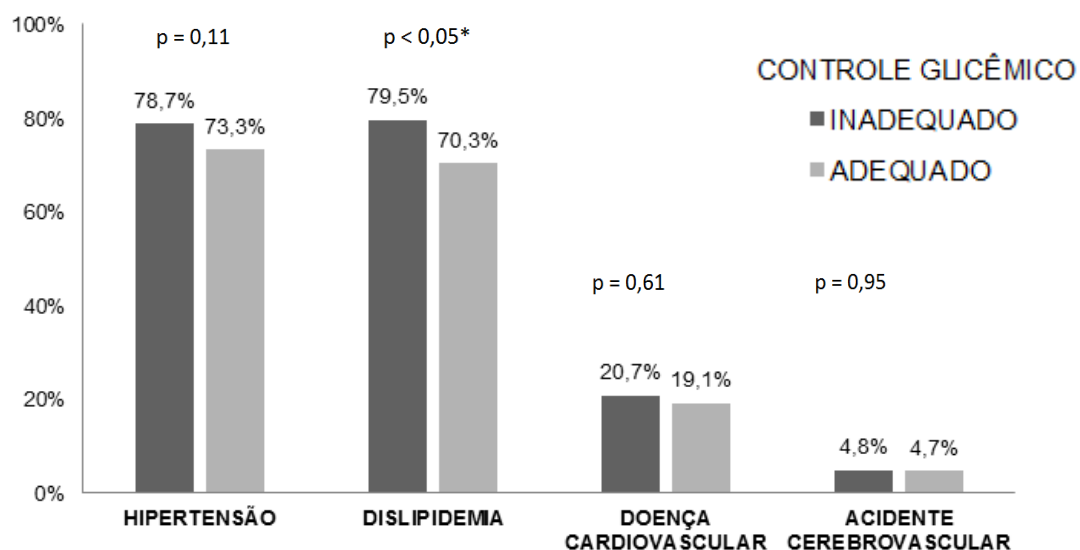


GRÁFICO 1 - FREQUÊNCIA DE COMORBIDADES EM PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO

NOTA: Valores de p considerados estatisticamente significativos foram sinalizados com “\*”

Este controle é importante principalmente tratando-se de complicações microvasculares, como neuropatias, nefropatias e retinopatias. O GRÁFICO 2 compara a frequência de pacientes com controle glicêmico adequado e não adequado para estas outras três comorbidades.

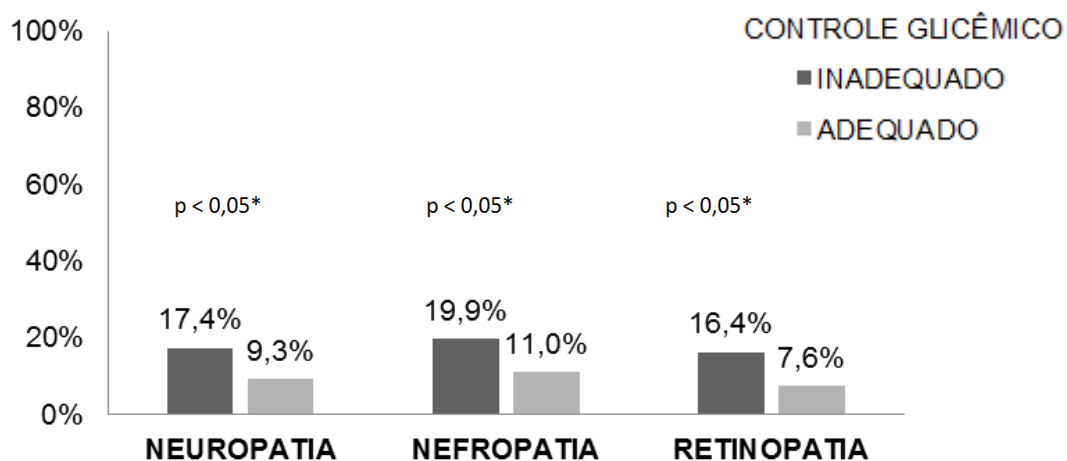


GRÁFICO 2 - FREQUÊNCIA DE COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES EM PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO

NOTA: Valores de p considerados estatisticamente significativos foram sinalizados com “\*”



A quantidade de pacientes diabéticos com a controle glicêmico não adequado, que apresentam pelo menos uma das complicações microvasculares, é em média o dobro em relação aos pacientes com a doença sob controle.

O risco para infarto agudo do miocárdio aumenta com qualquer elevação na glicemia acima de normal. De outra forma, o risco para complicações microvasculares é esperado ocorrer apenas com concentrações mais elevadas de glicemia (STRATTON et al., 2000) A TABELA 11 apresenta a ocorrência de cada complicação microvascular em diferentes extratos de HbA1c.

TABELA 11 - COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES COM DIFERENTES VALORES DE HbA1c

<b>HbA1c (%)</b>	<b>RETINOPATIA (%)</b>	<b>NEUROPATIA (%)</b>	<b>NEFROPATIA (%)</b>
7,0 – 8,0 (n = 160)	15,6	20,0	18,8
8,1 – 9,0 (n = 133)	16,5	15,8	15,0
9,1 – 10,0 (n = 85)	27,1	17,6	27,1
> 10,0 (n = 105)	14,3	18,1	24,8

A frequência de pacientes com complicações microvasculares não respeitou um crescimento proporcional com o aumento do valor de HbA1c. Isto talvez porque o tamanho amostral não seja suficiente para evidenciar essa diferença ou por estar apresentado apenas o primeiro valor de HbA1c no ano avaliado e não uma média de valores por um determinado tempo, o que demonstraria melhor a realidade do controle da doença pelo paciente.

A prevalência da hipertensão no diabetes tipo 2 é maior do que na população em geral, principalmente nos pacientes mais jovens. Cerca de 40% dos pacientes diabéticos tipo 2 na faixa de 45 anos, tem hipertensão, e para os na faixa de 75 anos, a proporção aumenta para 60% (HOLMAN et al., 1998). A TABELA 12 mostra a porcentagem de diabéticos tipo 2 com hipertensão em diferentes faixas etárias. Como esperado, a frequência de pacientes com hipertensão tende a aumentar conforme o aumento da idade. É importante manter o diabetes sob controle, assim evitando possíveis complicações, dentre estas, principalmente, as doenças cardiovasculares (STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015).

TABELA 12 - PACIENTES COM HIPERTENSÃO EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS (CONTINUA)

<b>IDADE</b>	<b>Nº DE PACIENTES (n = 726)</b>	<b>PACIENTES HIPERTENSOS (%)</b>
<b>ATÉ 45 ANOS</b>	57	36,8
<b>DE 46 A 55 ANOS</b>	126	69,0
<b>DE 55 A 65 ANOS</b>	244	78,3
<b>DE 66 A 75 ANOS</b>	217	87,6
<b>ACIMA DE 75 ANOS</b>	82	85,4

O controle da glicose sérica está associado à diminuição de eventos cardiovasculares, porém, pacientes com comorbidades podem ter este benefício do controle glicêmico diminuído (GREENFIELD et al., 2009). Isso ressalta a importância do controle da doença e a relação desta com as comorbidades que o paciente possa desenvolver.

## 5.2. USO DE RECURSOS

### 5.2.1. Medicamentos

Os preços unitários dos medicamentos foram retirados de diferentes bases de dados no último trimestre de 2014. Foi utilizada a tabela fornecida pelo Consórcio Paraná, a base de dados de compras do CEMEPAR e ainda a tabela do CEAF fornecida pelo CEMEPAR. O APÊNDICE B apresenta os medicamentos com os valores unitários e suas respectivas fontes.

Os medicamentos foram divididos em dois grupos: Antidiabéticos e relacionados a comorbidades, como problemas cardiovasculares e dislipidemias. Outros medicamentos, para tratamentos não relacionados ao diabetes ou doenças cardiovasculares não foram considerados neste estudo. A TABELA 13 apresenta os valores gastos com cada medicamento antidiabético encontrado, a concentração e número de pacientes que utilizaram os medicamentos.

TABELA 13 - GASTO TOTAL COM MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS

MEDICAMENTO	CONCENTRAÇÃO	N (%)	GASTO TOTAL
Metformina	500mg	615 (84,7)	R\$ 6.808,20
	850mg		R\$ 18.121,93
Glibenclamida	5mg	113 (15,6)	R\$ 1.096,09
Gliclazida	30mg	111 (15,3)	R\$ 8.820,00
	60mg		R\$ 14.730,20
Insulina Regular (com seringa)	100UI	251 (34,6)	R\$ 61.266,91
Insulina NPH (com seringa)	100UI	458 (63,1)	R\$ 171.426,72
<b>GASTO TOTAL</b>			<b>R\$ 282.270,05</b>

Observa-se que a soma dos gastos de ambas as insulinas contribuíram com mais de 82% dos gastos totais com antidiabéticos, apesar da metformina ser o medicamento mais utilizado para o tratamento do diabetes tipo 2. Isto se deve porque o preço unitário da metformina é muito inferior comparado com o das insulinas e ainda porque grande parte dos pacientes diabéticos tipo 2 acabam tendo que utilizar este hormônio, principalmente os mal controle glicêmico. Dos 726 pacientes analisados, 62,5% utilizam insulina NPH, 12,4% insulina REGULAR e 12,5% ambas insulinas. A TABELA 14 mostra a proporção de utilização de insulina em pacientes com controle glicêmico adequado e não adequado.

TABELA 14 - INSULINOTERAPIA EM PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO

	CONTROLE GLICÊMICO (n = 455)	
	ADEQUADO	NÃO ADEQUADO
<b>NPH (n = 206)</b>	20,4%	79,6%
<b>REGULAR (n = 1)</b>	0%	100%
<b>NPH + REGULAR (n = 248)</b>	10,1%	89,9%

Claramente existe um predomínio de pacientes com diabetes mal controle glicêmico que utilizam insulina. Dos 248 pacientes que utilizam ambas, insulina NPH e

Regular, 223, o que representa 89,9%, estão com o controle glicêmico não adequado. Quando apenas a utilização de antidiabéticos orais não é suficiente para controlar a glicemia é necessária a utilização da insulina para reverter o quadro. A grande quantidade de pacientes com a glicemia não adequada em utilização de insulina pode ser explicada pelo fato do período da coleta do valor de HbA1c corresponder a uma época de não adesão do paciente à terapia prescrita ou porque estes estão no início do tratamento.

Estudos mostraram que a utilização da insulina nos estágios iniciais da doença pode ser benéfico aos pacientes. Observando que os custos dos antiabéticos não insulínicos chegam perto, ou excedem, os custos com insulina, um estudo aplicou uma simulação de Monte Carlo de cinco anos introduzindo a insulina nos estágios iniciais da doença e comparando com o tratamento mais tardio, esperando que os custos com medicamentos e complicações com o diabetes diminuíssem. Os autores concluíram que atrasar o tratamento dos pacientes com a insulina leva ao surgimento de grandes complicações e que, com excessão do aumento considerável de episódios de hipoglicemia severa, a utilização da insulina nos estágios iniciais diminui as consequências clínicas dos pacientes (SMOLEN et al., 2014). Além dos episódios de hipoglicemia, a administração de insulina com uma seringa está atrelada ao desconforto pela utilização, sendo outro fator limitante no uso deste hormônio e na adesão ao tratamento. O SUS distribui gratuitamente as seringas com agulhas para aplicação das insulinas, porém não o faz com as canetas de aplicação, o que facilitaria a adesão pelos pacientes. O estado do Paraná possui um programa que distribui gratuitamente as canetas de insulina, porém apenas para portadores de diabetes tipo 1.

As doenças cardiovasculares são a maior causa de mortalidade em diabéticos e ainda contribuem com a maior parte dos custos diretos e indiretos da doença. Além do próprio diabetes aumentar o risco para doenças cardiovasculares, comorbidades comuns como hipertensão e dislipidemia são grandes fatores que também o fazem (STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015). Na TABELA 15 estão apresentados os gastos referentes aos medicamentos relacionados a problemas cardiovasculares e dislipidemias.

TABELA 15 - GASTO TOTAL COM MEDICAMENTOS RELACIONADOS A PROBLEMAS CARDIOVASCULARES E DISLIPIDEMIAS

MEDICAMENTO	CONCENTRAÇÃO	Nº DE PACIENTES (%)	GASTO TOTAL
Enalapril	5mg; 10mg; 20mg	355 (48,9)	R\$ 8.193,88
AAS	100mg	478 (65,8)	R\$ 3.967,93
Sinvastatina	20mg; 40mg	505 (69,6)	R\$ 10.409,12
Atorvastatina	20mg; 40mg	32 (4,4)	R\$ 32.055,80
Losartana	50mg	157 (21,6)	R\$ 5.906,16
Hidroclorotiazida	25mg	281 (38,7)	R\$ 1.278,90
Furosemida	40mg	110 (15,2)	R\$ 805,25
Anlodipino	5mg	200 (27,5)	R\$ 1.728,99
Espironolactona	25mg	45 (6,2)	R\$ 1.641,38
Bezafibrato	200mg	60 (8,3)	R\$ 11.629,96
Atenolol	50mg	126 (17,4)	R\$ 1.407,51
Captopril	25mg	50 (6,9)	R\$ 702,51
Propranolol	40mg	33 (4,5)	R\$ 359,90
Carvedilol	3,125mg; 6,25mg; 12,5mg; 25mg	73 (10,1)	R\$ 2.668,05
Metoprolol	25mg; 50mg; 100mg	29 (4,0)	R\$ 7.473,24
Ciprofibrato	100mg	11 (1,5)	R\$ 2.508,00
Nifedipino	10mg	12 (1,7)	R\$ 324,00
Fenofibrato	200mg	4 (0,6)	R\$ 1.269,60
Digoxina	0,25mg	29 (4,0)	R\$ 233,32
Clopidogrel	75mg	26 (3,6)	R\$ 2.175,51
Verapamil	80mg	4 (0,6)	R\$ 103,84
Isossorbida	5mg; 20mg	16 (2,2)	R\$ 576,82
Pentoxifilina	400mg	3 (0,4)	R\$ 960,00
Metildopa	250mg	12 (1,7)	R\$ 1.175,64
Amiodarona	200mg	3 (0,4)	R\$ 125,18
<b>CUSTO TOTAL</b>			<b>R\$ 99.680,49</b>

A atorvastatina é o medicamento com o maior custo neste grupo, onde menos de 5% dos pacientes a utilizam, representando 32% dos gastos. Em 2009 o Brasil teve um gasto de 92 milhões de reais com estatinas, sendo 96% representado pela atorvastatina.

Existe uma grande diferença entre os preços das estatinas, isto porque o tratamento com atorvastatina parece ser mais efetivo. A atorvastatina geralmente é prescrita para pacientes com alto risco de doenças cardiovasculares. Esta estatina apresenta uma diminuição no LDL maior do que a sinvastatina e ainda possui maior tempo de ação. Em pacientes diabéticos tipo 2 foi avaliado o efeito das duas estatinas na diminuição da Proteína C reativa de alta sensibilidade, onde sua concentração pode estar relacionada com o risco de eventos cardiovasculares. Foi constatado que a atorvastatina apresentou uma diminuição consideravelmente maior nesta proteína do que a sinvastatina. Uma outra pesquisa, realizada no Brasil, mostrou que pacientes que utilizam atorvastatina têm menos ocorrências de problemas cardiovasculares e ainda que os custos com exames destes pacientes são menores. Apesar da atorvastatina mostrar-se mais eficaz, uma revisão sistemática mostrou que, utilizando uma disposição a pagar de R\$ 60.000,00, a sinvastatina é custo-efetiva, enquanto a atorvastatina não. Já que existe uma grande diferença entre os valores das duas estatinas, não existindo uma diferença significativa com relação a segurança, é esperado que uma grande parte dos pacientes acabem utilizando a sinvastatina, porém é necessário avaliar cada caso e a necessidade do paciente (ARAUJO et al., 2011; MARSOLA, 2010; SATHYAPALAN; ATKIN; KILPATRICK, 2010; SCHACHTER, 2014). É esperado que o custo do paciente com mal controle glicêmico, considerando o valor de HbA1c maior que 7%, seja maior do que do paciente com controle glicêmico adequado. Um estudo conduzido na Grécia mostrou que o custo total anual por paciente com mal controle glicêmico é de € 7.783,00 contra € 6.366,00 para os pacientes com a glicemia controlada adequadamente (MIGDALIS et al., 2015). Desta forma, foram comparados os valores de mediana de medicamentos para estes dois grupos (GRÁFICO 3).

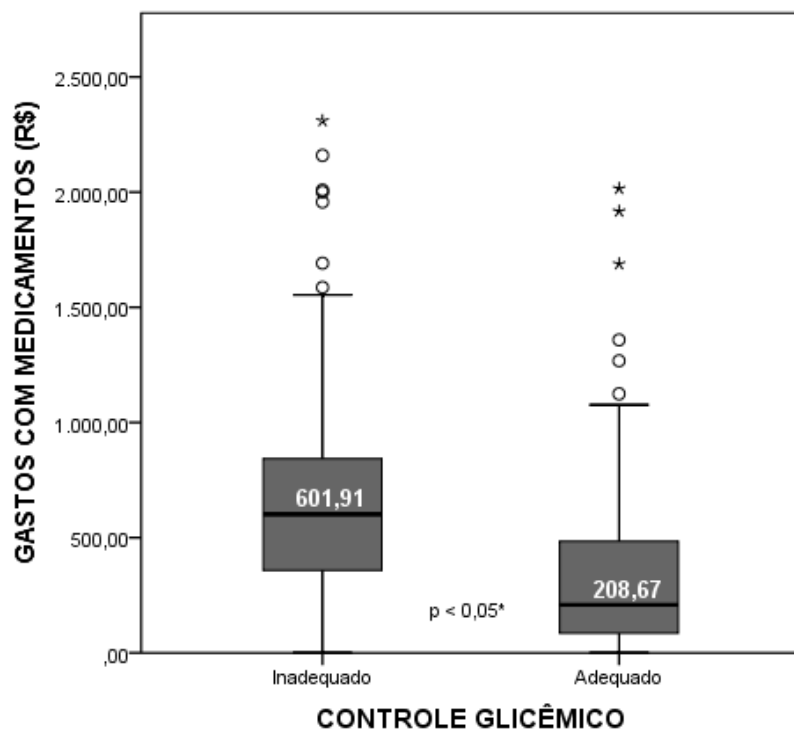


GRÁFICO 3 - MEDIANA DE GASTOS COM MEDICAMENTOS PARA PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO.

Pacientes com mal controle glicêmico obtiveram uma mediana de gastos com medicamentos de R\$ 601,91 contra R\$ 208,67 para pacientes com controle glicêmico adequado. Provavelmente estes pacientes com a glicemia adequada possuem menos manifestações clínicas da doença e, também, muitos não são insulínodos dependentes, o que diminui consideravelmente o valor do tratamento.

O gasto total com medicamentos foi de R\$ 381.950,52 com uma mediana de gasto anual por paciente de R\$ 482,36 (IQ: R\$ 192,89 – R\$ 757,65), o que representou 35% do total. O ESCUDI (Estudo de Custos do Diabetes), conduzido no Brasil em 2007, encontrou uma média de R\$ 904,40/paciente/ano (48% do total) (BAHIA et al., 2011). Outro estudo conduzido no Brasil em 2009, na cidade de São Paulo, obteve uma média de R\$ 775,21/paciente/ano (42% do total) (BORGES et al., 2014). Outros estudos publicados fora do Brasil obtiveram uma porcentagem de custos com medicamentos de 36% (MIGDALIS et al., 2015), 30% (MATA-CASES et al., 2015), 46% (JAVANBAKHT et al., 2011) e 47% (GONZALEZ; WALKER; EINARSON, 2009).

### 5.2.2. Exames

Os exames relatados nos prontuários foram retirados de duas fontes. Foram pesquisados todos os exames na tabela SIGTAP e os valores não encontrados foram fornecidos pelo Setor de Planejamento do HC-UFPR (SEPLAN). O APÊNDICE C mostra os valores unitários, quantidade de pacientes que realizaram ao menos um exame e ainda o total gasto com cada exame.

O valor total gasto com exames foi de R\$ 108.045,60 com uma mediana de R\$ 139,97 (IQ: R\$ 99,56 – R\$ 191,78) por paciente, 9,8% do total. O ESCUDI obteve um valor de R\$ 1702,40 por paciente por ano em relação a exames e procedimentos (BAHIA et al., 2011). Este valor está bem distante do encontrado em nosso trabalho, talvez porque foram incluídos procedimentos caros, como por exemplo o cateterismo (R\$ 617,00), enquanto contabilizamos apenas exames laboratoriais e outros mais simples, sendo o procedimento com maior valor o de taxa de filtração glomerular (R\$ 63,22) utilizado por apenas dois pacientes. O estudo publicado por Borges et. al. (2014) obteve uma média de gasto com exames por paciente de R\$ 130,48. O GRÁFICO 4 compara os valores gastos com exames para os pacientes controle glicêmico adequado e não adequado.

O exame de HbA1c é o exame de escolha para o controle do diabetes sendo, nesta pesquisa, um dos maiores contribuintes para os gastos com os exames, representando 10,9% dos gastos. Valores gastos com perfil lipídico chegam a 16,5% do total, estes que são de extrema importância visto que a dislipidemia é uma das comorbidades mais frequentes em pacientes diabéticos. O exame de dosagem de paratormônio (PTH) foi o que teve a maior contribuição para os gastos, representando 18,9% do total, sendo prescrito para 47% da população estudada. Este hormônio, secretado pelas glândulas paratireóides, tem como função regular a concentração de íons cálcio nos líquidos extracelulares, através da liberação de sais de cálcio dos ossos e aumento da absorção pelo intestino e rins. Níveis altos de paratormônio caracterizam o hiperparatireoidismo (GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011).



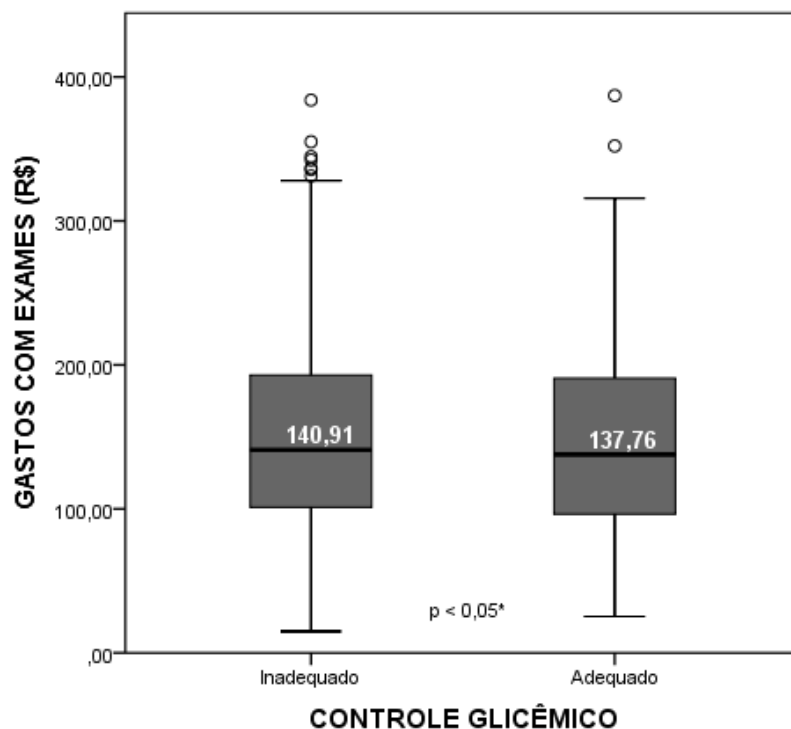


GRÁFICO 4 - MEDIANA DE GASTOS COM EXAMES POR PACIENTE COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO

O exame de vitamina D também teve participação considerável nos gastos totais dos exames, representando 6,1% do total, com 42,4% dos pacientes tendo realizado este exame. A vitamina D, assim como o PTH, regula os níveis de cálcio através de sua mobilização dos estoques intracelulares (GUYTON, A. C., HALL, J.E., 2011). A deficiência de vitamina D estimula o aumento nos níveis de PTH, sendo assim, estes dois hormônios estão intimamente associados (JENNERSJO et al., 2015). Um estudo na Suécia associou altos níveis de PTH com aumento na calcificação arterial (HAGSTROM et al., 2009), contribuindo para a maior causa de morte no diabetes tipo 2. Ainda, estudos experimentais mostraram que a vitamina D reduz a atividade do sistema renina-angiotensina e a inflamação, sugerindo que níveis baixos desta vitamina estão associados à prevalência de doenças cardiovasculares (JENNERSJO et al., 2015).

Outros dois importantes exames encontrados no estudo são os de dosagem de TSH e de T4 livre, representando 9,1% e 7,8% dos gastos totais, respectivamente. Altos níveis de TSH caracterizam o hipotireoidismo, baixos níveis o hipertireoidismo. Os hormônios da tireóide controlam diretamente a secreção de insulina (WANG, 2013). O

hipertireoidismo foi associado a uma piora do quadro de diabetes já no começo do século passado. A remoção cirúrgica de partes da tireóide tiveram um efeito benéfico em pacientes diabéticos com hipertireoidismo (COLLER; HUGGINS, 1927). Pacientes diabéticos com hipotireoidismo parecem ter que recorrer a insulino terapia mais cedo e esta comorbidade está associada a outros fatores de risco importantes do diabetes, como a dislipidemia e hipertensão (ASHWINI; BOBBY; JOSEPH, 2015; WITTING et al., 2014). Dos 198 pacientes com hipotireoidismo, 114 (58%) utilizam insulina. Estudos tem reportado uma associação forte entre diabetes e hipotireoidismo, revelando que pacientes diabéticos tipo 2 tem um risco muito maior de desenvolver hipotireoidismo do que indivíduos normais, sendo a prevalência de hipotireoidismo em diabéticos em média duas vezes maior (ASHWINI et al., 2015; WITTING et al., 2014). O mal controle glicêmico afeta o metabolismo da tireóide, desta forma a hiperglicemia pode alterar os níveis de T3 e T4 (WITTING et al., 2014)

### 5.2.3. Consultas médicas e não-médicas

Na TABELA 16 encontram-se as consultas, relacionadas direta e indiretamente com o diabetes. Foi compilado o número de pacientes que utilizaram cada ambulatório, a porcentagem que este representa, o número máximo de consultas realizados por paciente em cada ambulatório, a mediana de consultas, a soma das consultas de cada ambulatório e o total gasto.

TABELA 16 – CONSULTAS DE PACIENTES AMBULATORIAIS (CONTINUA)

AMBULATÓRIO	PACIENTES	%	Máx	Mediana (IQ)	Gastos (R\$)
ENDOCRINOLOGIA	726	100,0	6	2 (2 – 3)	16.800,00
CARDIOLOGIA	111	15,3	7	1 (1 – 2)	1.820,00
OFTALMOLOGIA	71	9,8	22	3 (1 – 6)	3.100,00
PÉ DIABÉTICO	33	4,6	22	4 (1 – 3)	1.790,00
NEFROLOGIA	28	3,9	7	2 (1 – 3)	620,00
DISLIPIDEMIAS	9	1,2	3	1 (1 – 1)	120,00
OBESIDADE	6	0,8	18	3 (1 – 8)	330,00

TABELA 16 – CONSULTAS DE PACIENTES AMBULATORIAIS (CONCLUSÃO)

AMBULATÓRIO	PACIENTES	%	Máx	Mediana (IQ)	Gastos (R\$)
NUTRICIONISTA	18	2,5	5	1 (1 – 2)	214,20
VALOR			R\$ 260,00	R\$ 30,00	
<b>VALOR TOTAL</b>					<b>25.064,20</b>

A mediana de gastos com consultas foi de R\$ 30,00/paciente/ano (IR: R\$ 20,00 – R\$ 30,00), indicando em média 3 consultas por ano, independente da especialidade, totalizando R\$ 25.064,20. O ESCUDI obteve um gasto médio anual por paciente de R\$ 1.111,60 (BAHIA et al., 2011), muito distante do encontrado em nosso estudo. Isto porque provavelmente foram incluídos gastos de consultas particulares além das do âmbito do SUS. Borges et. al. (2014) encontraram um valor de R\$ 77,15, mais próximo do resultado encontrado em nosso estudo. O valor máximo gasto por um paciente com consultas foi de R\$ 260,00. Depois do ambulatório de diabetes, a cardiologia é o que possui maior quantidade de consultas, onde 15,3% dos pacientes realizaram pelo menos uma. Porém, apesar de 9,8% dos pacientes terem pelo menos uma consulta no ambulatório de oftalmologia, a soma de todas as consultas de todos os pacientes neste ambulatório supera o de cardiologia, visto que os pacientes tiveram uma frequência maior na oftalmologia. O GRÁFICO 5 compara os gastos com consultas entre pacientes com controle glicêmico adequado e não adequado.

A diferença entre os dois grupos não é grande, visto que existe o valor fixo de R\$ 10,00 em consultas médicas e que poucos pacientes tiveram consultas com nutricionista (R\$ 6,30/consulta), porém diabéticos com mal controle glicêmico tiveram um gasto maior ( $p = 0,013$ ), de R\$ 30,00 contra R\$ 20,00 dos pacientes com controle glicêmico adequado.

Das complicações do diabetes a retinopatia diabética é uma das causas mais frequentes de cegueira na população entre 20 e 74 anos (WU; LI; WU, 2015), desta forma, é importante o acompanhamento regular no ambulatório de oftalmologia. O conceito de pé diabético envolve lesões ulcerosas nos pés, necrose de tecidos e pode, em um estágio mais avançado, levar a amputação do membro.

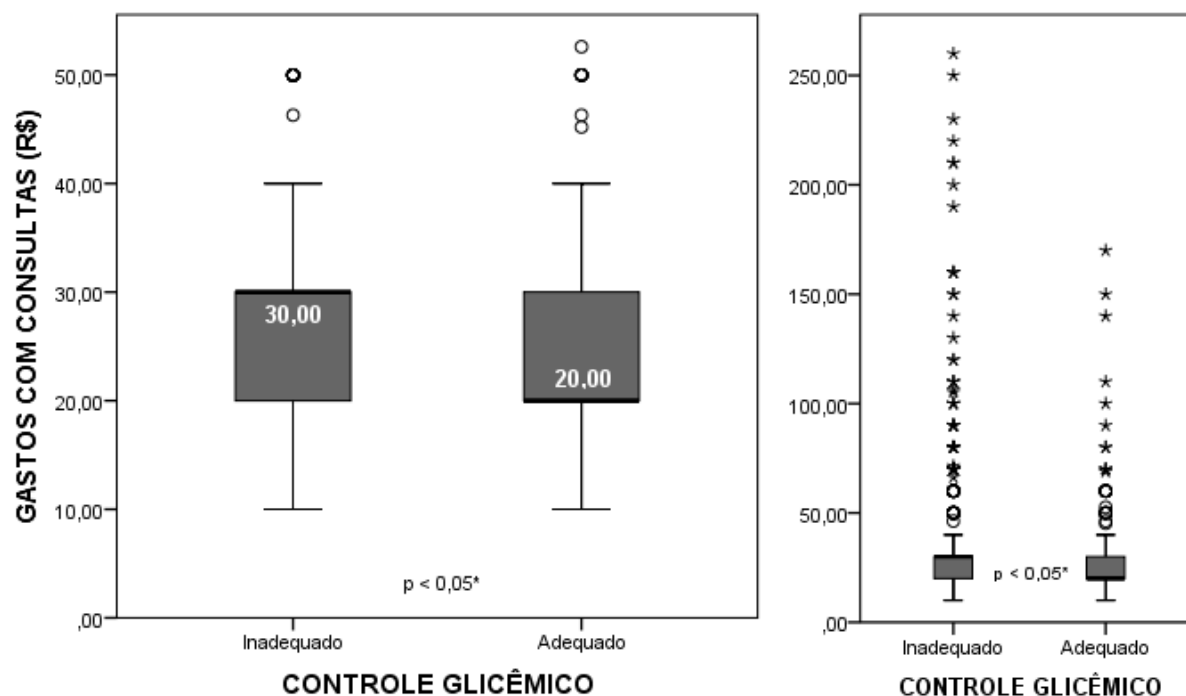


GRÁFICO 5 - GASTOS COM CONSULTAS ENTRE PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO

NOTAS: Por possuir grande quantidade de *outliers*, foram plotados dois gráficos com escalas diferentes. O primeiro de forma legível. O segundo com todos os *outliers*.

A neuropatia diabética, além de outras complicações, leva à falta de sensibilidade a estas lesões, levando o paciente a não perceber a gravidade e não tratar de forma adequada (NEHRING et al., 2015). Estudos sugerem que pessoas com diabetes tem de 15 a 25 vezes mais chance de amputar uma parte da perna do que pessoas sem a doença. A condição de pé diabético atinge de 15% a 20% dos pacientes com diabetes, sendo um grande problema econômico. Estudos mostraram que o custo anual de uma amputação em um diabético pode exceder US\$ 30.000. No mundo, 70% das amputações de perna são feitas em pessoas com diabetes, grande maioria precedida de pé diabético, condição que pode ser prevenida (AL SAYAH et al., 2015; REZENDE et al., 2009). Estes dados mostram a importância do acompanhamento de uma lesão, tratando-se de diabetes, por menor que seja, evitando problemas maiores no futuro.

#### 5.2.4. Internações relacionadas ao diabetes

As internações de pacientes diabéticos referente a doença e comorbidades relacionadas tem um grande impacto econômico, sendo em alguns estudos o componente que mais contribui para os gastos, alcançando a 55% dos custos totais (BORGES et al., 2014; JONSSON; BOARD, 2002; MATA-CASES et al., 2015; STANDARDS of Medical Care in Diabetes, 2015). Para calcular os valores gastos com internações foi necessário obter a tabela, fornecida pelo SEPLAN do HC-UFPR, que apresenta a média do valor de diária gasto por cada unidade de internação no ano de 2013. A TABELA 17 além desta informação possui os gastos totais dos 30 pacientes internados em nosso estudo em a cada unidade de internação.

TABELA 17 - VALORES DE DIÁRIAS DAS UNIDADES DE INTERNAÇÃO (CONTINUA)

UNIDADE DE INTERNAÇÃO	CUSTO DA DIÁRIA (R\$)	DIÁRIAS TOTAIS	GASTO TOTAL (R\$)
CARDIOLOGIA	970,33	144	139.727,52
CENTRO DE TERAPIA SEMI-INTENSIVA CARDIOLOGICA	2.217,67	55	121.971,67
CENTRO DE TERAPIA SEMI-INTENSIVA ADULTO	1.433,13	21	30.095,73
CIRURGIA GERAL	1.251,47	62	77.591,14
CIRURGIA GERAL - OFTALMOLOGIA	2.065,47	2	4.130,93
CIRURGIA UROLOGICA - UROLOGIA	1.132,39	3	3.397,18
CLÍNICA MÉDICA FEMININA	1.059,50	34	36.022,89
CLÍNICA MÉDICA MASCULINA	1.198,76	20	23.975,10
NEUROVASCULAR	906,99	15	13.604,90
ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA	1.890,59	55	103.982,45
UNIDADE DE DOR TORACICA	2.217,67	13	28.829,67
<b>CUSTO TOTAL</b>			<b>583.329,17</b>

Os 30 pacientes internados tiveram um gasto total de R\$ 583.329,17 com mediana de R\$ 13.514,97/paciente/ano (IQ: R\$ 7.991,55 – R\$ 27.900,86). Borges et. al (2014) obteve uma média de custo de internação anual por paciente de R\$ 251,67. A

diferença expressiva entre os dois estudos provavelmente é devido a diferente fonte de dados utilizada para o cálculo. O estudo de Borges

Apesar de ter o segundo menor valor de diária, a unidade de cardiologia foi a que mais contribuiu com os gastos de internações, representando 24% do total. As internações foram divididas em cinco categorias: Problemas cardíacos, tratamento de diabetes, problemas renais, problemas cerebrovasculares e outros (QUADROS 7 a 11).

PACIENTE	CAUSA DESCRITA NO PRONTUÁRIO	DIÁRIAS	GASTOS (R\$)
JTS	Angioplastia Coronariana	19	42.135,67
AMSR	Síndrome Coronariana Aguda	17	16.495,61
MJM	Insuficiência Cardíaca Congestiva	8	17.741,33
EWS	Infarto Agudo do Miocárdio	14	13.584,62
LRV	Síndrome Coronariana Aguda	2	4.435,33
		11	10.673,63
		2	4.435,33
MCFA	Síndrome Coronariana Aguda	7	6.792,31
AC	Cardiopatía Isquêmica Crônica	9	8.732,97
SH	Angioplastia Coronariana	15	35.482,67
		5	4.851,65
ESC	Síndrome Coronariana Aguda	3	6.653,00
		4	8.870,67
		10	9.703,30
VRB	Angioplastia Coronariana	5	11.088,33
GM	Cardiopatía Isquêmica Crônica	24	45.374,16
MCGG	Síndrome Coronariana Aguda	3	6.653,00
		7	6.792,31
DR	Hipertensão Maligna	5	11.088,33
		1	2.217,67
		26	25.228,58

QUADRO 7 - GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO POR PROBLEMAS CARDÍACOS (CONTINUA)

PHS	Cardiopatía Isquêmica Crônica	10	9.703,30
EA	Síndrome Coronariana Aguda	2	4.130,93
BM	Síndrome Coronariana Aguda	13	12.614,29
	Angioplastia coronariana	15	14.554,95
	<b>TOTAL</b>	<b>237</b>	<b>340.033,94</b>

QUADRO 7 - GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO POR PROBLEMAS CARDÍACOS (CONCLUSÃO)

As internações por problemas cardiovasculares foram as que mais contribuíram para os gastos, representando 58% do total. Nos EUA o diabetes, hipertensão ou os dois combinados representaram 9,4% dos gastos em saúde entre 2003 e 2005. Os problemas cardíacos foram o principal motivo de internação de diabéticos do ano de 2001 a 2008, representando mais de 20% de todas as internações relacionadas à doença. Dados do sistema de funcionários públicos aposentados do estado da Califórnia nos EUA revelaram que nos anos de 2004 a 2008, os custos de diabéticos e/ou hipertensos foram US\$ 3920/paciente/ano maiores em relação a indivíduos sem essas condições (THE High Costs of Diabetes and Diabetes Complications, 2012).

PACIENTE	CAUSA DESCRITA NO PRONTUÁRIO	DIÁRIAS	GASTOS (R\$)
CSL	Tratamento Diabetes	9	9.535,47
TOP	Tratamento Diabetes	6	6.356,98
ANO	Tratamento Diabetes	5	5.993,78
EL	Tratamento Diabetes	4	4.237,99
IVM	Tratamento Diabetes	8	9.590,04
	<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>35.714,26</b>

QUADRO 8 - GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO PARA COMPENSAÇÃO DO DIABETES

Internações diretamente relacionadas com diabetes, como episódios de hipoglicemia por exemplo, representaram 6% do total dos custos com internação. A mortalidade para pacientes com hipoglicemia pode chegar a 3%, aumentando significativamente para pacientes em estado crítico (22-48%). Existe uma associação forte entre a quantidade de episódios de hipoglicemia e a taxa de mortalidade destes

pacientes. A hipoglicemia pode afetar diretamente os motivos de hospitalização, pois pode ocasionar tonturas com subseqüentes quedas ou ainda convulsões. Como também pode prolongar a internação do paciente devido a necessidade da manutenção dos agentes hipoglicemiantes e da dieta, por exemplo. Os episódios de baixo teor de glicose sérico podem ocorrer também pela baixa ingesta calórica, às vezes por esquecer uma refeição ou pela necessidade de um regime restrito. Desta forma é necessário um acompanhamento rigoroso destes pacientes, principalmente aqueles em estado crítico, para que os episódios de hipoglicemia sejam evitados, por meio da manutenção adequada da dieta e dos agentes antihiperglicêmicos (TURCHIN et al., 2009).

PACIENTE	CAUSA	DIÁRIAS	GASTOS (R\$)
LRF	Intercorrência pós-transplante (Insuf. Renal Aguda)	16	22.930,08
	Insuficiência Renal Aguda	5	7.165,65
	<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>30.095,73</b>

QUADRO 9 - GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO POR PROBLEMAS RENAIIS

Os problemas renais representaram 5% dos gastos totais com internação e causaram o menor número de ocorrências. Um estudo realizado nos EUA mostrou um aumento anual de US\$ 24,215 por pessoa em pacientes com doença renal diabética em relação a indivíduos sem esta condição (THE High Costs of Diabetes and Diabetes Complications, 2012).

PACIENTE	CAUSA	DIÁRIAS	GASTOS (R\$)
DM	Urgência Clínica Médica (suspeita de AVC isquêmico)	1	906,99
VM	AVC isquêmico	7	8.391,29
AL	AVC Isquêmico	14	12.697,91
	<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>21.996,19</b>

QUADRO 10 - GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO POR PROBLEMAS CEREBROVASCULARES

O QUADRO 11 apresenta o grupo de pacientes que tiveram acidente vascular cerebral ou suspeita deste, contribuindo com 4% dos custos totais de internação. Estudo conduzido por MIGDALIS et al (2015), na Grécia, mostrou que pacientes diabéticos com



doença arterial coronariana tem o maior gasto anual (€ 11.662,00) seguido por pacientes que sofreram AVC (€ 11.366,00). O mesmo estudo apontou o AVC como um dos principais contribuintes nos altos custos de pacientes diabéticos com controle glicêmico não adequado.

PACIENTE	CAUSA	DIÁRIAS	GASTOS (R\$)
PCG	Implante peniano	3	3.397,18
NKV	Anemia carencial	15	15.892,45
FBN	Amputação de dedos dos pés	31	58.608,29
RMP	Laparotomia exploradora	14	17.520,58
JAFL	Pancreato-duodenectomia (tumor de cabeça de pâncreas)	48	60.070,56
	<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>155.489,06</b>

QUADRO 11 - GASTOS INDIVIDUAIS COM INTERNAÇÃO POR PROBLEMAS RELACIONADOS A OUTRAS COMORBIDADES DO DIABETES

Outros problemas relacionados ao diabetes que não foram incluídos em nenhum grupo contribuíram com 27% do total de gastos com internações. Todos estes problemas tem alguma relação com a doença, onde ela desempenha um importante fator de risco.

A relação entre baixos níveis de testosterona e o diabetes é importante. Estudos apontam que de 30% a 50% de homens diabéticos tipo 2 tem níveis baixos de testosterona e ainda que 75% destes tem disfunção sexual, principalmente disfunção erétil (EL SAGHIER et al., 2015), justificando a inclusão da internação por implante peniano.

O diabetes tem relação direta com o desenvolvimento de processos inflamatórios no organismo. Este processo estimula a liberação de citocinas como IL-6, que tem efeitos anti-eritropoiéticos, diminuindo a quantidade de eritrócitos circulantes e, consequentemente, de hemoglobina, o que leva o paciente a um estado de anemia carencial (BARBIERI et al., 2015), justificando a inclusão do paciente internado por anemia.

Estudos mostram que o diabetes tipo 2 aumenta de 1,5 a 2 vezes a chance de se desenvolver câncer de pâncreas. A resistência à insulina associada a hiperglicemia,

hiperinsulinemia e o processo inflamatório podem ser os fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer pancreático associado ao diabetes (LI, 2012).

Os custos dos outros componentes foram comparados utilizando o critério da *American Diabetes Federation*, separando em controle glicêmico adequado e não adequado. Porém, no atual trabalho, verificou-se que algumas internações por complicações do diabetes ocorreram em pacientes com a glicemia controlada adequadamente. Por esse motivo, foi feita uma investigação mais a fundo em todos os pacientes internados para poder identificar os motivos que levaram a sua internação. O APÊNDICE D apresenta informações importantes relacionadas as internações de cada paciente. Cada paciente foi identificado com suas iniciais. Nesta tabela foi adicionada a idade do paciente, valor de IMC, há quantos anos foi feito o diagnóstico do diabetes (DX) e comorbidades informadas. Foi adicionado o valor de HbA1c da última consulta (data/ano) identificada no prontuário até no máximo quatro consultas anteriores a esta, podendo ultrapassar o ano avaliado. Alguns pacientes não tiveram o mínimo de quatro consultas, então foram adicionados os valores disponíveis nos prontuários. Desta forma foi possível realizar um breve histórico dos valores de HbA1c do paciente. Também foi adicionado o motivo pelo qual o paciente foi internado. Alguns pacientes foram internados mais de uma vez no ano avaliado, alguns pelo mesmo motivo, então a somatória do número de diárias também foi apresentada na tabela. Os medicamentos que foram prescritos ao paciente na última consulta avaliada também foram mencionados. Finalmente foram apresentados os custos de cada paciente para cada componente de custo e ainda o custo total.

Observa-se que a grande maioria das internações foram para procedimentos de angioplastia e relacionados a doenças cardíacas. Se levarmos em consideração que para um paciente ser internado por motivos relacionados ao diabetes ele deve estar com mal controle glicêmico, fica fácil explicar as internações dos pacientes que apresentaram valores de HbA1c maiores do que 7% próximo ao período de internação. Agora se considerarmos os pacientes que foram internados com valores de HbA1c abaixo do alvo, talvez seja possível explicar cada caso individualmente.

### 5.2.5. Complicações do diabetes

Para observar o impacto que as complicações do diabetes tem nos custos totais foram agrupadas as comorbidades, sendo divididas em complicações microvasculares e macrovasculares (GRÁFICO 6).

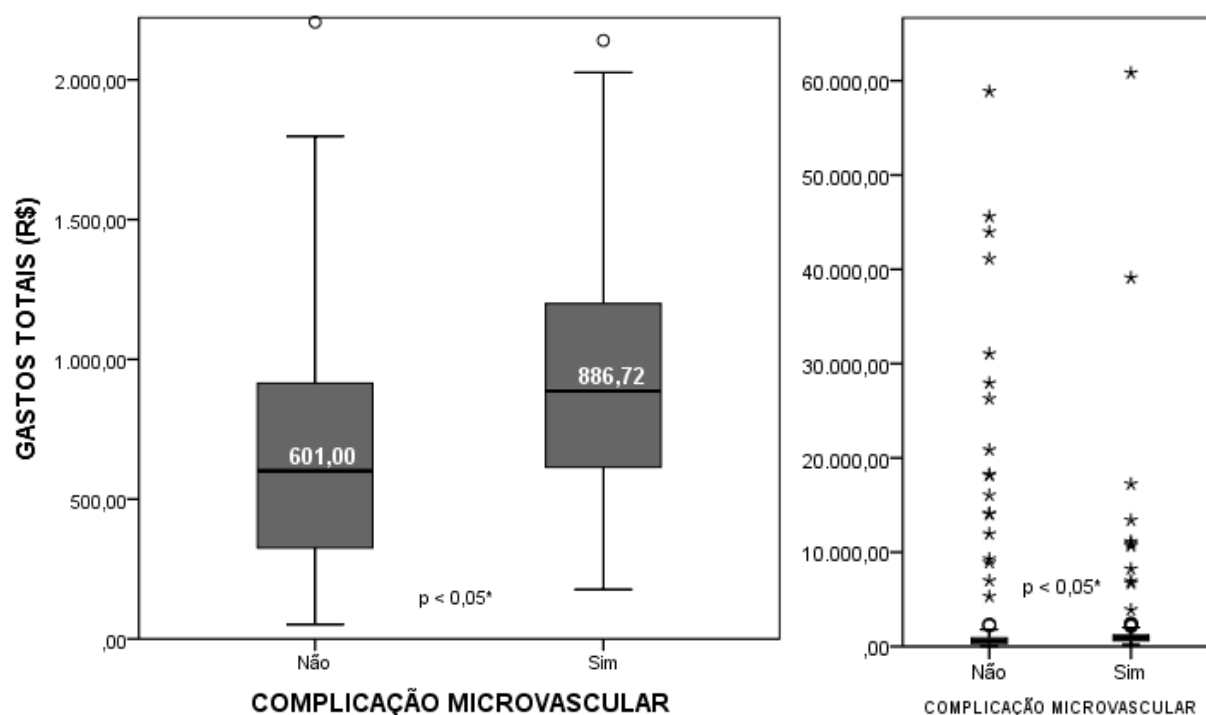


GRÁFICO 6 – GASTOS ENTRE PACIENTES COM E SEM COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES  
NOTAS: Por possuir grande quantidade de *outliers*, foram plotados dois gráficos com escalas diferentes. O primeiro de forma legível. O segundo com todos os *outliers*.

Dos 726 pacientes analisados 196 tinham alguma complicação microvascular. A mediana de gastos totais destes pacientes foi de R\$ 886,73, sendo superior em relação aos pacientes que não apresentavam esta condição (R\$601,00). Esta diferença foi considerada estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Utilizando este raciocínio para os pacientes com complicações macrovasculares temos os custos apresentados no GRÁFICO 7.

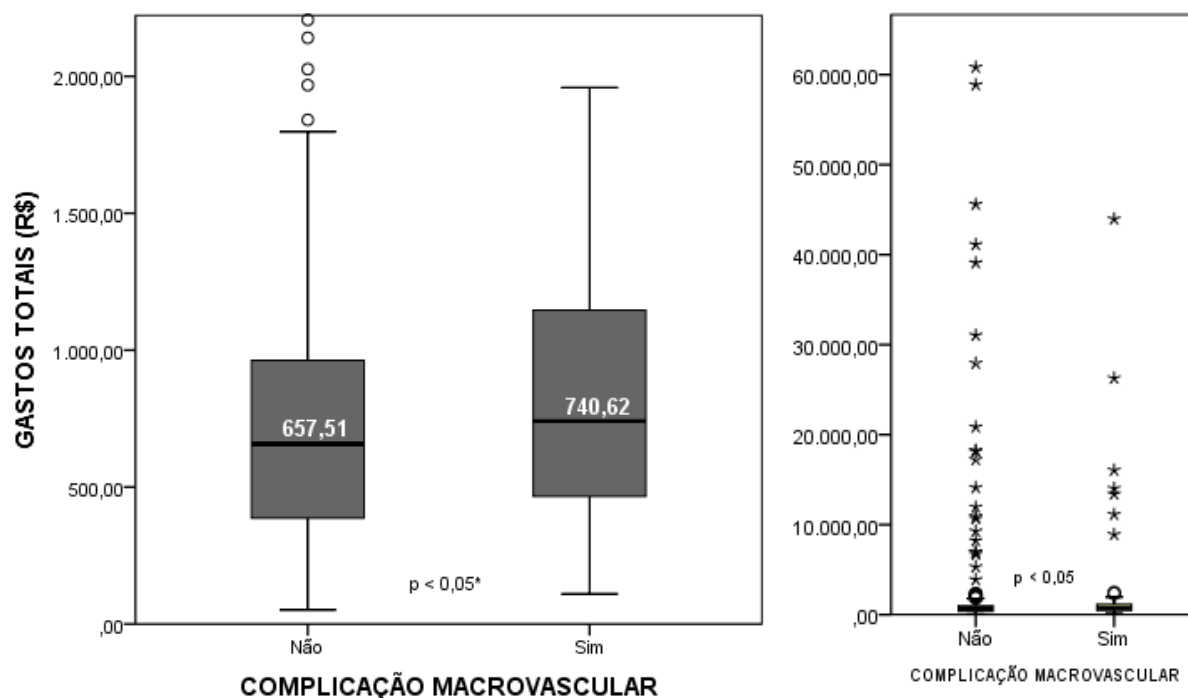


GRÁFICO 7 – GASTOS ENTRE PACIENTES COM E SEM COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES

NOTAS: Por possuir grande quantidade de *outliers*, foram plotados dois gráficos com escalas diferentes. O primeiro de forma legível. O segundo com todos os *outliers*.

Da mesma forma que nas complicações microvasculares, os 166 pacientes que apresentaram alguma complicação macrovascular tiveram uma mediana de gastos totais (R\$ 740,63) superior aos pacientes que não tiveram estas complicações (R\$ 657,51) ( $p < 0,05$ ). O GRÁFICO 8 apresenta a mediana de custos totais de pacientes que apresentaram ao menos uma complicação microvascular e uma macrovascular ao mesmo tempo. Novamente a mediana dos custos dos pacientes que apresentaram a condição (R\$ 956,39) é maior do que dos pacientes que não apresentaram (R\$ 649,35) ( $p < 0,05$ ). Complicações como estas aparecem principalmente quando a glicemia não está controlada adequadamente. Estas geram maiores custos, sendo esperado que um paciente que as têm apresente maiores custos que os demais. Bahia et. al. (2011) fez a comparação de média de custos por pacientes entre estes três grupos de complicações (GRÁFICO 9).

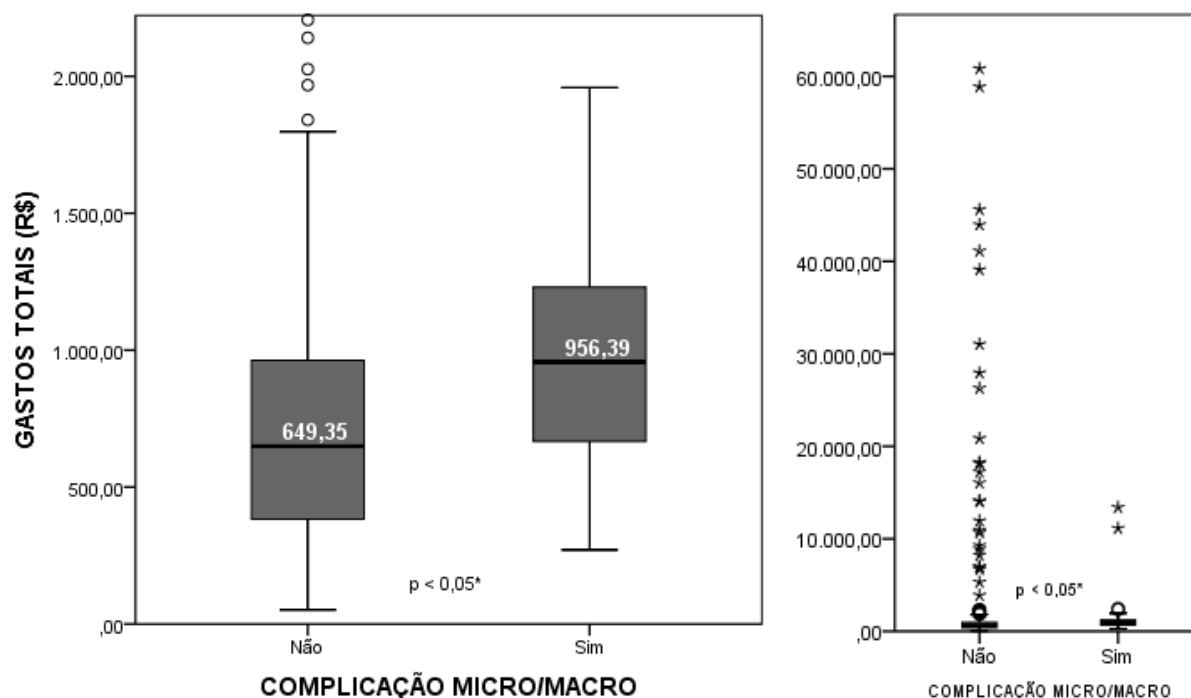


GRÁFICO 8 – GASTOS ENTRE PACIENTES COM E SEM AMBAS AS COMPLICAÇÕES MICRO E MACROVASCULARES

NOTAS: Por possuir grande quantidade de *outliers*, foram plotados dois gráficos com escalas diferentes. O primeiro de forma legível. O segundo com todos os *outliers*.

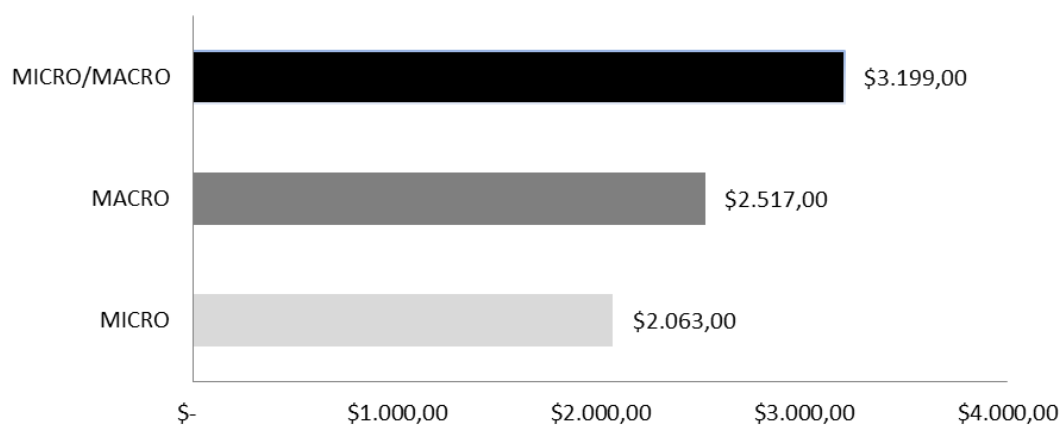


GRÁFICO 9 – COMPARAÇÃO DE MÉDIA DE CUSTOS ENTRE COMPLICAÇÕES MICRO E MACROVASCULARES

FONTE: Adaptado de BAHIA (2011)

Para comparação com os dados de Bahia et. al. (2011) o GRÁFICO 10 foi construído.

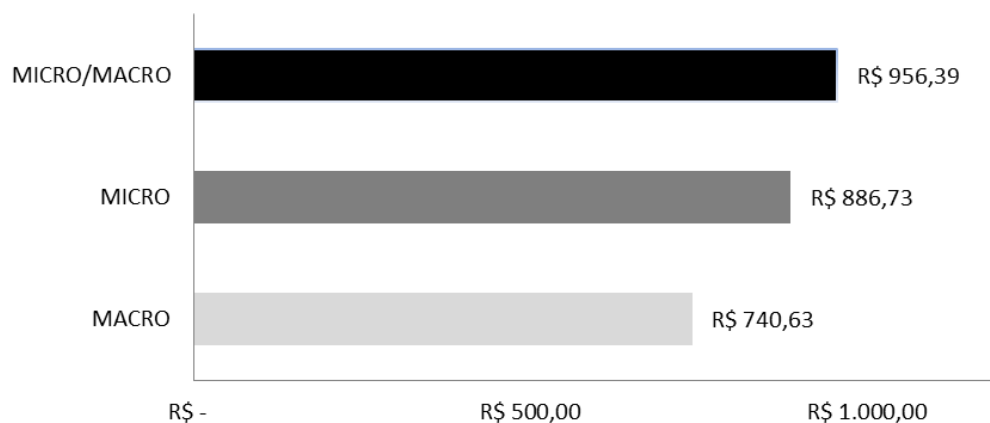


GRÁFICO 10 – COMPARAÇÃO DE MEDIANA DE CUSTOS ENTRE COMPLICAÇÕES MICRO E MACROVASCULARES

Em ambos os estudos pacientes com ambas as complicações são os que possuem a maior média ou mediana de custos. Porém, com relação as complicações isoladas a ordem dos custos muda. Isto mostra o impacto que as complicações tem no custo do diabetes.

### 5.3.CUSTOS TOTAIS

Na TABELA 18 estão apresentados os valores totais gastos em cada componente de custo. Os dados dos componentes de custo não apresentam distribuição normal, assim é mais adequado utilizar o valor da mediana. Os gastos totais com os quatro componentes alcançaram mais de 1 milhão de reais para os 726 pacientes analisados. Este valor pode ser interpretado como a soma do valor anual de cada paciente, ou seja, quanto cada paciente obteve de gastos dentro de um ano de tratamento. A mediana de gastos por paciente no ano avaliado foi de R\$ 681,21. Bahia et al. (2011) obteve uma média de custo por paciente por ano de R\$ 2.951,20. Borges et. al. (2014) obteve uma média de custo de R\$ 3.387,43 por paciente por ano. Os custos dos dois estudos estão próximos entre si, porém nota-se uma grande diferença entre estes o encontrado em nosso estudo.

TABELA 18 - VALORES TOTAIS POR COMPONENTE DE CUSTO (CONTINUA)

PARÂMETRO	MEDICAMENTOS (R\$)	EXAMES (R\$)	CONSULTAS (R\$)	INTERNAÇÕES (R\$)	TOTAL (R\$)
Mínimo	0,00	0,00	10,00	906,99	51,23
Máximo	2.310,12	387,13	260,00	60.070,56	60.828,13
Média	526,15	148,82	34,52	19.444,31	1.512,98
Mediana	482,36	139,97	30,00	13.514,97	<b>681,21</b>
Percentil 25	192,89	99,56	20,00	8.391,29	395,24
Percentil 75	757,65	191,78	30,00	27.169,24	986,72
Soma	<b>381.984,39</b>	<b>108.045,60</b>	<b>25.064,20</b>	<b>583.329,19</b>	<b>1.098.423,69</b>
% do total*	34,78%	9,84%	2,28%	53,10%	100,00%
N total	726	726	726	726	726
N válido	726	726	726	30	726
% válida	100,00%	100,00%	100,00%	4,13%	100,00%

\*Valores aproximados

É importante ressaltar que ambos os estudos contabilizaram custos indiretos, representando 33,7% e 45% do total, respectivamente, enquanto nosso estudo levou em consideração apenas os custos diretos. Se compararmos o valor de média de gastos por paciente por ano em nosso estudo (R\$ 1.512,98) com o obtido no estudo de Bahia et. al. (2011) de R\$ 1.419,60 e Borges et. al. (2014) de R\$ 1.726,78, se observa que a diferença é pequena. Também é necessário levar em consideração as diferenças entre as metodologias adotadas nos estudos, este que é um limitante na comparação de estudos de custo da doença. Podemos observar que 53,1% dos gastos foram devido as internações, ou seja, aproximadamente 4% da população analisada (30 pacientes internados), gerou um gasto representativo de mais da metade do total de todos os pacientes analisados.

Borges et. al. (2014) forneceu uma tabela comparando os custos de diferentes estudos de custo da doença em diferentes locais (TABELA 19)

TABELA 19 – COMPARAÇÃO DE RESULTADOS COM DIFERENTES ESTUDOS DE CdD

	<b>Colômbia</b>	<b>Irã</b>	<b>México</b>	<b>Europa (CODE-2)</b>	<b>Brasil (ESCUDI)</b>	<b>Brasil (Borges)</b>
Ano	2009	2011	2010	2002	2011	2014
Custo total*	2,7 bi	3,78 bi	4,5 bi	EUR 29 bi	-	-
Custo total anual/paciente	847	1.707	3.194**	EUR 2.834**	2.108	1.844
Custos indiretos	66%	51%	-	-	33%	45%
Custos diretos	34%	49%	-	-	63%	55%
Medicamentos	47%	46%***	-	7%	48%	42%
Exames	-	-	-	21%	-	34%****
Procedimentos e Internações	-	-	18%	55%	-	14%
Consultas	-	-	-	18%	-	4%

FONTE: Adaptado de Borges et. al. (2014)

\*O custo de todos os estudos estão mostrados em US\$, exceto onde indicado

\*\*Os custos indiretos não foram calculados nestes estudos

\*\*\*Esta porcentagem refere-se apenas para pacientes sem complicações

\*\*\*\*Esta porcentagem refere-se para os custos de exames (7%) somados com de tiras reativas (27%)

É possível perceber a diferença que existe entre os diferentes estudos de custo da doença, até mesmo os realizados no mesmo país. Isso se deve a muitos fatores, principalmente a fonte de dados e a metodologia utilizada. Nosso estudo teve proporções semelhantes a quanto as internações contribuem para o custo total em relação ao estudo realizado na Europa. No estudo de Borges et. al. (2014) os custos com exames superam os de internações, visto que 27% foram relativos a utilização de tiras reativas para monitoramento da glicose capilar. Neste estudo é argumentado que esta diferença é expressiva pela diferença entre indivíduos internados ( $n = 22$ ) contra os que utilizam as tiras reativas ( $n = 123$ ), sendo que estes podem utilizá-las mais de uma vez ao dia.

Comparando-se os custos totais entre pacientes com controle glicêmico adequado e não adequado pode-se observar uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (GRÁFICO 11).



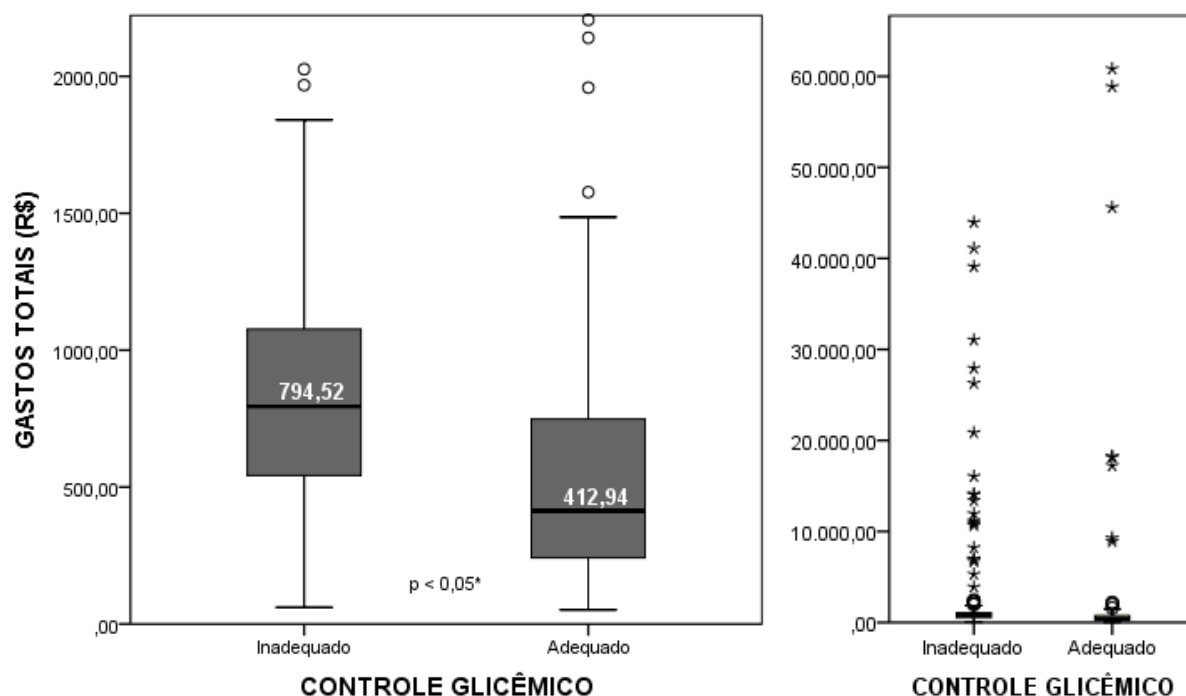


GRÁFICO 11 - GASTOS TOTAIS ENTRE PACIENTES COM CONTROLE GLICÊMICO ADEQUADO E NÃO ADEQUADO

NOTAS: Por possuir grande quantidade de *outliers*, foram plotados dois gráficos com escalas diferentes. O primeiro de forma legível. O segundo com todos os *outliers*

A mediana de gastos totais por ano para os pacientes com mal controle glicêmico foi de R\$ 794,52, enquanto que para os pacientes com controle glicêmico adequado foi de R\$ 412,94.

Para a análise de correlação dos custos totais com cada componente de custo foi utilizado o teste de Spearman (TABELA 20).

TABELA 20 – CORRELAÇÃO ENTRE DIFERENTES COMPONENTES DE CUSTO

		CUSTO COM MEDICAMENTOS	CUSTO COM EXAMES	CUSTO COM CONSULTAS	CUSTO COM INTERNAÇÕES
CUSTO TOTAL	Coeficiente de Correlação	,919*	,237*	,315*	,997*
	Significância (2 extremidades)	,000	,000	,000	,000
	N	726	726	726	30

\*valores significativos com  $p < 0,05$

Quanto mais próximo de 1, maior a correlação entre as variáveis (rô de Spearman). De 0 a 0,19 a correlação é considerada muito fraca. De 0,20 a 0,39 fraca, 0,40 a 0,59 moderada, 0,60 a 0,79 forte e de 0,80 a 1,0 muito forte (WEIR, 2015). Observa-se a correlação altíssima entre os custos totais e os custos com medicamentos e principalmente com internações. Para ilustrar esta correlação foram plotados dois gráficos (GRÁFICO 12)

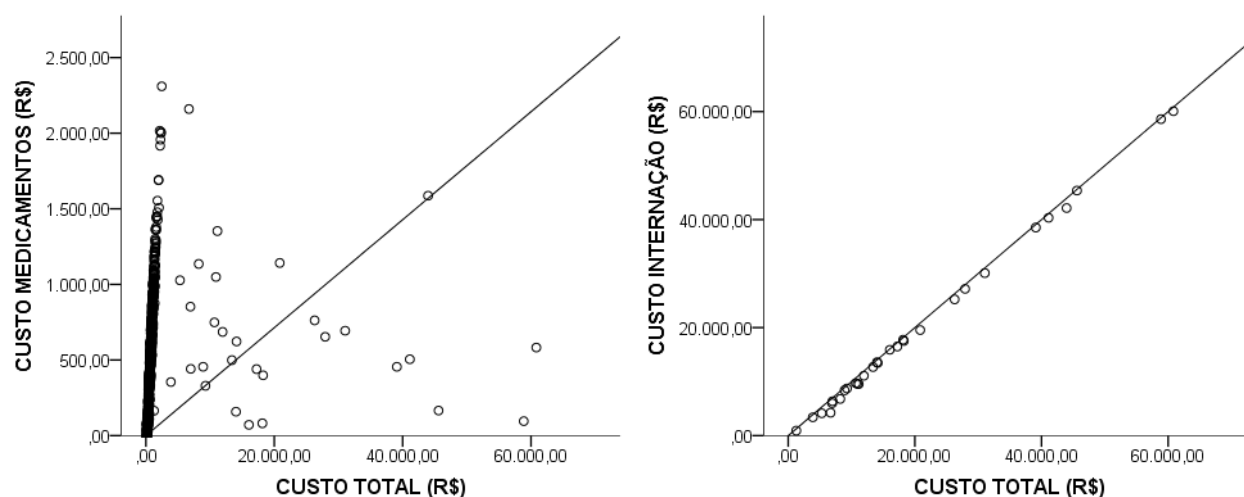


GRÁFICO 12 – CORRELAÇÃO ENTRE CUSTOS TOTAIS, DE INTERNAÇÃO E MEDICAMENTOS

Nota-se que a correlação dos custos entre as duas variáveis é próxima a 1, mostrando claramente o impacto que as ambos tem nos custos totais.

A tabela 21 apresenta coeficientes de correlação entre outras variáveis e o custo total dos pacientes.

TABELA 21 – CORRELAÇÃO ENTRE CUSTO TOTAL E VARIÁVEIS (CONTINUA)

	CUSTO TOTAL		
	Coeficiente de Correlação	Sig. (2 extremidades)	N
<b>VALOR DE HbA1c</b>	,409*	0,000	719
<b>COMPLICAÇÃO MICROVASCULAR</b>	,288*	0,000	726
<b>NEUROPATIA</b>	,267*	0,000	726
<b>NÚMERO DE CONSULTAS</b>	,212*	0,000	726
<b>RETINOPATIA</b>	,210*	0,000	726

TABELA 21 – CORRELAÇÃO ENTRE CUSTO TOTAL E VARIÁVEIS (CONCLUSÃO)

	CUSTO TOTAL		
	Coeficiente de Correlação	Sig. (2 extremidades)	N
<b>NEFROPATIA</b>	,190*	0,000	726
<b>DISLIPIDEMIA</b>	,189*	0,000	726
<b>COMPLICAÇÃO MICRO/MACRO</b>	,163*	0,000	726
<b>HIPERTENSÃO</b>	,138*	0,000	726
<b>HISTÓRICO DE AMPUTAÇÃO</b>	,111*	0,003	726
<b>MICROALBUMINURIA</b>	,098*	0,009	726
<b>COMPLICAÇÃO MACROVASCULAR</b>	,076*	0,041	726
<b>INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA</b>	,074*	0,046	726

\*valores significativos com  $p < 0,05$

Foram utilizados diversas variáveis para se testar a correlação com os custos totais, porém apenas as que apresentaram grau de significância ( $p < 0,05$ ) foram incluídas na tabela. Existe uma correlação moderada entre o valor de HbA1c com os custos totais da doença, ou seja, quanto maior o valor de HbA1c, maiores serão os custos totais da doença. O restante das correlações estabelecidas são consideradas fracas ou muito fracas.

Pacientes diabéticos tipo 2 tendem a permanecer mais tempo internados do que pacientes sem esta doença. Um estudo realizado na Inglaterra comparou os gastos de pacientes internados diabéticos e não diabéticos. O grupo com a doença obteve um custo 45% maior do que os sem a doença (SIMMONS; WENZEL, 2011). Outro estudo realizado nos Estados Unidos avaliou os custos entre diabéticos que foram hospitalizados, hospitalizados e re-admitidos em um período de 30 dias e os que não foram. O segundo grupo obteve a maior média de custos (US\$ 76.806), seguido pelos pacientes hospitalizados (US\$ 42.011) e pelos que não foram internados (US\$ 9.624). Pacientes diabéticos, segundo estes dados, tem um custo aproximadamente quatro vezes maior quando são internados e aproximadamente oito vezes maior quando são re-admitidos (SAUNDANKAR et al., 2015). As complicações que o diabetes pode desencadear geram maiores custos do que a doença em si, principalmente doenças cardiovasculares e vasculares periféricas (LOPEZ-DE-ANDRES et al., 2010).

## 6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Estudos de custo da doença tendem a ter resultados variados devido principalmente a metodologia adotada, cada qual com suas limitações. A própria metodologia utilizada de cada estudo de CdD é um fator limitante quando há a necessidade de comparar resultados.

O estudo foi conduzido em apenas um hospital porém, apesar de ser de grande porte e localizado em uma capital, os resultados não refletem a situação de todo o estado do Paraná ou ainda do país. Os custos podem ter sido subestimados devido ao fato do governo ter congelado os preços do SUS por muitos anos.

Houve certa dificuldade de interpretar os dados retirados dos prontuários de papel. Apenas os dados de internações são disponibilizados digitalmente. Os prontuários de papel as vezes possuem informações incompletas, folhas avulsa, rasgadas etc. Outro agravante é a impossibilidade, certas vezes, de decifrar a caligrafia.

No estudo foi assumido que todos os pacientes aderiram a terapia prescrita pelos médicos, adquirindo os medicamentos através do SUS. Foram contabilizados apenas os custos ambulatoriais, desconhecendo se o paciente utilizou a atenção primária ou ainda um plano de saúde privado.

Existem poucos estudos de custo da doença no Brasil com relação ao diabetes tipo 2 e nenhum realizado no estado do Paraná. Desta forma foi possível comparar os resultados deste estudo com poucos realizados no país, sendo necessária a utilização de dados de outros países, o que não é o ideal devido à grande diferença de administração da saúde entre estes. O Brasil é um país continental, portanto existe uma grande heterogeneidade quanto ao impacto financeiro da doença nas diferentes regiões. Desta forma, são necessários mais estudos de CdD do diabetes no Brasil para se ter uma representatividade maior da repercussão da doença no país.

## 7. CONCLUSÕES

Grande parte dos pacientes analisados encontravam-se na faixa entre 50-69 anos, sendo quase 70% de todos os analisados do sexo feminino. Ainda mais de 80% destes estavam com sobrepeso ou algum grau de obesidade. Dos 719 pacientes que apresentavam algum valor de HbA1c durante o ano de tratamento, 67,2% foram caracterizados com mal controle glicêmico, devido o valor de HbA1c ser superior a 7%.

Apenas 4,1% dos pacientes não apresentaram nenhum tipo de comorbidade, porém para os que apresentaram, as mais comuns foram hipertensão e a dislipidemia. Foi observado que pacientes com mal controle glicêmico tendem a ter maior presença de comorbidades do que os pacientes com a doença sob controle.

Depois das internações, os custos com medicamentos tiveram a maior representatividade em relação aos custos totais, sendo a Metformina o medicamento mais utilizado. Apesar de não ser o medicamento de primeira escolha para o tratamento do diabetes tipo 2, as insulinas foram as que tiveram o maior impacto nos custos dos medicamentos. Custos de medicamentos e consultas foram maiores para pacientes com mal controle glicêmico comparado com pacientes com controle glicêmico adequado ( $p < 0,05$ ). De todos os pacientes analisados apenas 4,1% foram internados pelo menos uma vez, sendo os custos com estas internações representativos de 53,1% do total de gastos de todos os pacientes. Os problemas cardíacos foram a principal causa de internação, contribuindo com 58,3% do total de custos com internação.

Sendo uma doença em ascensão é possível, através da análises destes resultados, salientar a importância de manter o diabetes sob controle. Com um tratamento adequado pode-se evitar complicações importantes que contribuem para os custos relacionados à doença. O mal controle glicêmico pode fazer com que se inicie o tratamento com a insulina de maneira precoce, desencadear problemas cardiovasculares ou ainda complicações mais sérias que possam levar o paciente a ser hospitalizado. Mantendo a doença sob controle através da continuidade do tratamento, seja medicamentoso ou não, é possível evitar estas complicações que são extremamente relevantes no custo da doença.

## 8. REFERÊNCIAS

\_\_\_\_\_. A comissão. 2015. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/index.php/2014-08-07-13-22-56> >. Acesso em: 30/05/2015

\_\_\_\_\_. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretrizes de Avaliação Econômica. TECNOLOGIA, D. D. C. E. Brasília: 134 p. 2014.

\_\_\_\_\_. Farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2012. 26

\_\_\_\_\_. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E FARMACOECONOMIA. 2010a. Disponível em: < [http://www.prr4.mpf.gov.br/pesquisaPauloLeivas/index.php?pagina=ats\\_farmacoeconomia](http://www.prr4.mpf.gov.br/pesquisaPauloLeivas/index.php?pagina=ats_farmacoeconomia) >. Acesso em: 06/07/2015

\_\_\_\_\_. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. TECNOLOGIA, D. D. C. E. Brasília: 50 p. 2010b.

\_\_\_\_\_. **Portaria n. 4.217, de 28 de dezembro de 2010** 2010c.

\_\_\_\_\_. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

\_\_\_\_\_. **PARECER Nº 804/2012-AGU/CONJUR-MS/GFA**. UNIÃO, D. O. D. 2012.

\_\_\_\_\_. STANDARDS of Medical Care in Diabetes, v. 38. 2015.

\_\_\_\_\_. THE High Costs of Diabetes and Diabetes Complications. National Association of Chornic Disease Directors. 2012.

ADA. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. **Diabetes Care**, v. 25, n. 1, p. 202-12, Jan 2002.

AL SAYAH, F. et al. Diabetic Foot Disease, Self-Care and Clinical Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes: The Alberta's Caring for Diabetes (ABCD) Cohort Study. **Can J Diabetes**, v. 39 Suppl 3, p. S120-6, Oct 2015.

ARAUJO, D. V. et al. [Analysis of cost-effectiveness of simvastatin versus atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular events within the Brazilian public healthcare system]. **Value Health**, v. 14, n. 5 Suppl 1, p. S29-32, Jul-Aug 2011.

ASHWINI, S.; BOBBY, Z.; JOSEPH, M. Mild hypothyroidism improves glucose tolerance in experimental type 2 diabetes. **Chem Biol Interact**, v. 235, p. 47-55, Jun 25 2015.

BAHIA, L. R. et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. **Value Health**, v. 14, n. 5 Suppl 1, p. S137-40, Jul-Aug 2011.

BANDOW, K. et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) activity negatively regulates chondrogenic differentiation. **Bone**, v. 74, p. 125-33, May 2015.

BANTA, D.; ALMEIDA, R. T. The development of health technology assessment in Brazil. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 25 Suppl 1, p. 255-9, Jul 2009.

BARBIERI, J. et al. Anemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Anemia**, v. 2015, p. 354737, 2015.

BEGLEY, C. E. et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. **Epilepsia**, v. 41, n. 3, p. 342-51, Mar 2000.

BERTOLDI, A. D. et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. **Global Health**, v. 9, p. 62, 2013.

BORGES, N. B.; FERRAZ, M. B.; CHACRA, A. R. The cost of type 2 diabetes in Brazil: evaluation of a diabetes care center in the city of Sao Paulo, Brazil. **Diabetol Metab Syndr**, v. 6, n. 1, p. 122, 2014.

BRASIL. **Glossário Temático Economia da Saúde**. SAÚDE, D. D. E. D. Brasília: Editora MS: 60 p. 2009.

BRIETZKE, S. A. Oral antihyperglycemic treatment options for type 2 diabetes mellitus. **Med Clin North Am**, v. 99, n. 1, p. 87-106, Jan 2015.

BYFORD, S.; TORGERSON, D. J.; RAFTERY, J. Economic note: cost of illness studies. **BMJ**, v. 320, n. 7245, p. 1335, May 13 2000.

CAPORALE, J. E. et al. A Comparison of 1-Year Treatment Costs in Patients with Type 2 Diabetes Following Initiation of Insulin Glargine or Insulin Detemir in Argentina. **Value in Health Regional Issues**, v. 5, p. 14-19, 2014.

CASTRO, A. J. et al. The mechanism of action of ursolic acid as insulin secretagogue and insulinomimetic is mediated by cross-talk between calcium and kinases to regulate glucose balance. **Biochim Biophys Acta**, v. 1850, n. 1, p. 51-61, Jan 2015.

CHHABRA, N. Insulin Chemistry and Functions. 2007. Disponível em: <  
<http://www.namrata.co/category/diabetes-mellitus/insulin-chemistry-and-functions/>>.  
 Acesso em: 20 de dezembro.

CODOGNO, J. S.; FERNANDES, R. A.; MONTEIRO, H. L. Prática de atividades físicas e custo do tratamento ambulatorial de diabéticos tipo 2 atendidos em unidade básica de saúde. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, p. 06-11, 2012.

COLLER, F. A.; HUGGINS, C. B. Effect of Hyperthyroidism Upon Diabetes Mellitus: Striking Improvement in Diabetes Mellitus from Thyroidectomy. **Ann Surg**, v. 86, n. 6, p. 877-84, Dec 1927.

DALTIO, C. S.; MARI, J. D. J.; FERRAZ, M. B. Estudos farmacoeconômicos e carga da doença em esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, p. 208-212, 2007.

DE ALMEIDA-PITITTO, B. et al. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v. 8, p. 17-28, 2015.

DE OLIVEIRA, J. E. P. Conceitos, Classificação e Diagnóstico do Diabetes Mellitus. In: DE OLIVEIRA, J. E. P. e MILECH, A. (Ed.). **Diabetes Mellitus: Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006a.

\_\_\_\_\_. Tratamento: Não-Medicamentoso e Medicamentoso In: DE OLIVEIRA, J. E. P. e MILECH, A. (Ed.). **Diabetes Mellitus: Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar**. São Paulo: Editora Ateneu, 2006b.

DEFRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Med Clin North Am**, v. 88, n. 4, p. 787-835, ix, Jul 2004.

DEL NERO, C. R. O que é Economia da saúde. In: PIOLA, S. F., VIANNA, S. M. (Ed.). **Economia da Saúde: Conceito e Contribuições para a Gestão de Saúde**. Brasília: IPEA, 2002. cap. 1,

DENMARK. **Health Technology Assessment Handbook**. Copenhagen: National Board of Health, 2008. 189

DIABETES Type 2: Complications. 2014. Disponível em: < <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/> >. Acesso em: 16 de jul.

**DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional 2015.

DOMEIKIENE, A. et al. Direct cost of patients with type 2 diabetes mellitus healthcare and its complications in Lithuania. **Medicina (Kaunas)**, v. 50, n. 1, p. 54-60, 2014.

DOMINGUEZ, B. C. Diabetes - Controle ainda é baixo no Brasil. **Radis**, v. 59, p. 11, 2007.

DRUMMOND. Cost-of-illness studies: a major headache? **Pharmacoeconomics**, v. 2, n. 1, p. 1-4, Jul 1992.



DRUMMOND, M. F. et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 24, n. 3, p. 244-58; discussion 362-8, Summer 2008.

ECONOMIC costs of diabetes in the U.S. in 2012. **Diabetes Care**, v. 36, n. 4, p. 1033-46, Apr 2013.

EL SAGHIER, E. O. et al. Androgen Deficiency and Erectile Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. **Clin Med Insights Endocrinol Diabetes**, v. 8, p. 55-62, 2015.

ELGART, J. F. et al. Association between socioeconomic status, type 2 diabetes and its chronic complications in Argentina. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 104, n. 2, p. 241-7, May 2014.

ESCALANTE, M. et al. Call-to-action: timely and appropriate treatment for people with type 2 diabetes in Latin America. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 104, n. 3, p. 343-52, Jun 2014.

EURICH, D. T. et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. **Circ Heart Fail**, v. 6, n. 3, p. 395-402, May 2013.

FELICISSIMO, A. A Economia da Saúde. **RAS**, v. 2, n. 6, 2000.

FIVE-Part Webcast on Economic Evaluation: Cost of Illness: The Second of a Five-Part Series. 2014. Disponível em: <  
[http://www.cdc.gov/dhdsdp/programs/spha/economic\\_evaluation/](http://www.cdc.gov/dhdsdp/programs/spha/economic_evaluation/) >.

FORETZ, M. et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. **Cell Metab**, v. 20, n. 6, p. 953-66, Dec 2 2014.

FULLERTON, M. D. et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. **Nat Med**, v. 19, n. 12, p. 1649-54, Dec 2013.

GESTÃO de custos hospitalar por absorção. 2015. Disponível em: <  
<http://blog.totvs.com/gestao-de-custos-hospitalar-por-absorcao/> >. Acesso em: 17/09/2015

GOEREE, R. et al. The valuation of productivity costs due to premature mortality: a comparison of the human-capital and friction-cost methods for schizophrenia. **Can J Psychiatry**, v. 44, n. 5, p. 455-63, Jun 1999.

GOMES, M. B. et al. Estimating cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a national multicenter study in Brazil. **Diabetol Metab Syndr**, v. 1, n. 1, p. 22, 2009.

GONZALEZ, J. C.; WALKER, J. H.; EINARSON, T. R. Cost-of-illness study of type 2 diabetes mellitus in Colombia. **Rev Panam Salud Publica**, v. 26, n. 1, p. 55-63, Jul 2009.

GREENFIELD, S. et al. Comorbidity Affects the Relationship Between Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Diabetes A Cohort Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 151, n. 12, p. 854-U4, Dec 15 2009.

GROSS, J. L. et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 16-26, 2002.

GUERRERO-BERROA, E.; SCHMEIDLER, J.; BEERI, M. S. Neuropathology of type 2 diabetes: a short review on insulin-related mechanisms. **Eur Neuropsychopharmacol**, Jan 30 2014.

GUIDONI, C. M. et al. Assistência ao diabetes no Sistema Único de Saúde: análise do modelo atual. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, 2009.

GUYTON, A. C. **Hormônios do Cortex Supra-Renal, Insulina e Glucagon**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1981.

GUYTON, A. C., HALL, J.E. **Hormônios do Cortex Supra-Renal, Insulina e Glucagon**. 12. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAGSTROM, E. et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. **Circulation**, v. 119, n. 21, p. 2765-71, Jun 2 2009.

HENRIKSSON, F. et al. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. **Eur J Neurol**, v. 8, n. 1, p. 27-35, Jan 2001.

HODGSON, T. A.; MEINERS, M. R. Cost-of-illness methodology: a guide to current practices and procedures. **Milbank Mem Fund Q Health Soc**, v. 60, n. 3, p. 429-62, Summer 1982.

HOLMAN, R. et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. **BMJ**, v. 317, n. 7160, p. 703-13, Sep 12 1998.

IDF. **International Diabetes Federation Diabetes Atlas** 2015.

**IDF Diabetes Atlas**. 6. Brussels: IDF, 2013.

INZUCCHI, S. E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. **JAMA**, v. 287, n. 3, p. 360-72, Jan 16 2002.

JAVANBAKHT, M. et al. Cost-of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in Iran. **PLoS One**, v. 6, n. 10, p. e26864, 2011.

JAVITZ, H. S. et al. Cost of illness of chronic angina. **Am J Manag Care**, v. 10, n. 11 Suppl, p. S358-69, Oct 2004.

JENNERSJO, P. et al. A prospective observational study of all-cause mortality in relation to serum 25-OH vitamin D3 and parathyroid hormone levels in patients with type 2 diabetes. **Diabetol Metab Syndr**, v. 7, p. 53, 2015.

JONSSON, B.; BOARD, C.-A. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. **Diabetologia**, v. 45, n. 7, p. S5-12, Jul 2002.

JUNIOR, A. M. Transportadores de glicose – Glut 4. 2013. Disponível em: < <http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/glut-4/> >. Acesso em: 08/11.

KITAGAWA, T. et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. **Clin Pediatr (Phila)**, v. 37, n. 2, p. 111-5, Feb 1998.

LARG, A.; MOSS, J. R. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. **Pharmacoeconomics**, v. 29, n. 8, p. 653-71, Aug 2011.

LI, D. Diabetes and pancreatic cancer. **Mol Carcinog**, v. 51, n. 1, p. 64-74, Jan 2012.

LOPEZ-DE-ANDRES, A. et al. Characteristics and hospitalization costs of patients with diabetes in Spain. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 89, n. 1, p. e2-4, Jul 2010.

LUIJKS, H. et al. The Effect of Comorbidity on Glycemic Control and Systolic Blood Pressure in Type 2 Diabetes: A Cohort Study with 5 Year Follow-Up in Primary Care. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0138662, 2015.

MARSOLA, A. P. Z. C. **Análise econômica e da Influência sobre a morbimortalidade cardiovascular de estatinas e fibratos utilizados no tratamento de portadores de dislipidemia em Ribeirão Preto-SP**. 2010. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo.

MARTIN, S. D.; MCGEE, S. L. The role of mitochondria in the aetiology of insulin resistance and type 2 diabetes. **Biochim Biophys Acta**, v. 1840, n. 4, p. 1303-12, Apr 2014.

MARTINS, E. **Contabilidade de Custos**. 9. São Paulo: Atlas, 2003.

MATA-CASES, M. et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. **Eur J Health Econ**, Nov 5 2015.

MEAH, F.; JUNEJA, R. Insulin tactics in type 2 diabetes. **Med Clin North Am**, v. 99, n. 1, p. 157-86, Jan 2015.

MIGDALIS, I. et al. The Cost of Managing Type 2 Diabetes Mellitus in Greece: A Retrospective Analysis of 10-Year Patient Level Data "The HERCULES Study". **Int J Endocrinol**, v. 2015, p. 520759, 2015.

NEHRING, P. et al. Risk factors of diabetic foot of neuropathic origin in patients with type 2 diabetes. **Endokrynol Pol**, v. 66, n. 1, p. 10-4, 2015.

OLIVEIRA, A. F. D. et al. Global burden of disease attributable to diabetes mellitus in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 1234-1244, 2009.

PAGANO, E. et al. Costs of diabetes. A methodological analysis of the literature. **Pharmacoeconomics**, v. 15, n. 6, p. 583-95, Jun 1999.

PARANÁ. Histórico. 2011. Disponível em: <  
<http://www.consorcio-parana-saude.com.br/modelo1.asp?id=1>>. Acesso em: 23/05/2015.

PERLETH, M.; JAKUBOWSKI, E.; BUSSE, R. What is 'best practice' in health care? State of the art and perspectives in improving the effectiveness and efficiency of the European health care systems. **Health Policy**, v. 56, n. 3, p. 235-50, Jun 2001.

POLINSKI, J. M. et al. Patterns and trends in insulin intensification among patients with type 2 diabetes: a systematic review. **Prim Care Diabetes**, v. 8, n. 2, p. 101-9, Jul 2014.

PRADELLI, L.; WERTHEIMER, A. **Pharmacoeconomics: Principles and Practice**. Kindle Edition: SEEd Medical Publishers 2013.

PRANITA, A. et al. Screening of young Adults for Future Risk of Type 2 Diabetes Mellitus - A Big Concern for Society & Nation. **J Clin Diagn Res**, v. 6, n. 9, p. 1610-1, Nov 2012.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda., 2008. 397 - 408

REZENDE, K. F. et al. Direct costs and outcomes for inpatients with diabetes mellitus and foot ulcers in a developing country: The experience of the public health system of Brazil. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 3, n. 4, p. 228-232, 2009.

RICE, D. P. Cost of illness studies: what is good about them? **Inj Prev**, v. 6, n. 3, p. 177-9, Sep 2000.

RODACKI, M.; DE OLIVEIRA, J. E. P.; MILECH, A. Hipoglicemiantes Orais: Tratamento Farmacológico do Diabetes Mellitus do Tipo 2. In: DE OLIVEIRA, J. E. P. e MILECH, A. (Ed.). **Diabetes Mellitus: Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar**. São Paulo: Editora Ateneu, 2006.

ROSA, R. D. S., SCHMIDT, M. I., DUNCAN, B. B., DE SOUZA, M. DE F. M., DE LIMA, A. K., DE MOURA, L. Internações por Diabetes Mellitus como diagnóstico principal na Rede Pública do Brasil, 1999-2001. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10 n. 4, 2007.

ROTHERMICH, E. A.; PATHAK, D. S. Productivity-cost controversies in cost-effectiveness analysis: review and research agenda. **Clin Ther**, v. 21, n. 1, p. 255-67, Jan 1999.

SATHYAPALAN, T.; ATKIN, S. L.; KILPATRICK, E. S. Disparate effects of atorvastatin compared with simvastatin on C-reactive protein concentrations in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 33, n. 9, p. 1948-50, Sep 2010.

SAUNDANKAR, V. et al. Type 2 Diabetes Mellitus Patients' Healthcare Costs Related to Inpatient Hospitalizations: A Retrospective Administrative Claims Database Study. **Adv Ther**, v. 32, n. 7, p. 662-79, Jul 2015.

SCHACHTER, M. Statins - all the same? , 2014.

SEGEL, J. E. Cost-of-Illness Studies - A Primer. 2006.

SIMMONS, D.; WENZEL, H. Diabetes inpatients: a case of lose, lose, lose. Is it time to use a 'diabetes-attributable hospitalization cost' to assess the impact of diabetes? **Diabet Med**, v. 28, n. 9, p. 1123-30, Sep 2011.

SMOLEN, H. J. et al. The evaluation of clinical and cost outcomes associated with earlier initiation of insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Manag Care Spec Pharm**, v. 20, n. 9, p. 968-84, Sep 2014.

STOPFORD, R.; WINKLEY, K.; ISMAIL, K. Social support and glycaemic control in type 2 diabetes: a systematic review of observational studies. **Patient Educ Couns**, v. 93, n. 3, p. 549-58, Dec 2013.

STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, n. 7258, p. 405-12, Aug 12 2000.

SZUCS, T. D. et al. The estimated economic burden of genital herpes in the United States. An analysis using two costing approaches. **BMC Infect Dis**, v. 1, p. 5, 2001.

TAYLOR, R. S. et al. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. **British Medical Journal**, v. 329, Out 2004 2004.

TRIPLITT, C. L. R., T.; ALVAREZ, C. Diabetes Mellitus. In: MCGRAW-HILL (Ed.). **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 9. United States of America, 2014. cap. 57,

TURCHIN, A. et al. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. **Diabetes Care**, v. 32, n. 7, p. 1153-7, Jul 2009.

UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. **BMJ**, v. 310, n. 6972, p. 83-8, Jan 14 1995.

VELASCO-GARRIDO, M. B., R. **Health technology assessment. An introduction to objectives, role of evidence, and structure in Europe**. POLICIES, E. O. O. H. S. A. 2005.

VIANA, L. V. et al. Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 3, n. 9, p. e003336, 2013.

VIOLLET, B. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. **Clin Sci (Lond)**, v. 122, n. 6, p. 253-70, Mar 2012.

WANG, C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. **J Diabetes Res**, v. 2013, p. 390534, 2013.

WARD, M. M. et al. A comparison of three approaches for attributing hospitalizations to specific diseases in cost analyses. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 16, n. 1, p. 125-36, Winter 2000.

WEIR, I. Spearman's correlation. 10/03/2016 2015. Disponível em: < <http://www.statstutor.ac.uk/resources/uploaded/spearmans.pdf> >.

WITTING, V. et al. Thyroid disease in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a retrospective study. **Thyroid Res**, v. 7, n. 1, p. 2, 2014.

WU, B.; LI, J.; WU, H. Strategies to Screen for Diabetic Retinopathy in Chinese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 45, p. e1989, Nov 2015.

XAVIER, H. T. et al. **V Diretriz Brasileira de Dislipidemias**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia. 101 2013.

## APÊNDICE A: RESULTADO DOS TESTES DE NORMALIDADE

	N	Parâmetros normais <sup>a,b</sup>		Diferenças Mais Extremas			Estatística de teste	Significância Sig. (2 extremidades)
		Média	Erro Desvio	Absoluto	Positivo	Negativo		
IDADE	726	62,25	11,460	,063	,026	-,063	,063	,000 <sup>c</sup>
IMC	483	30,190	5,2923	,051	,051	-,028	,051	,005 <sup>c</sup>
COLESTEROL TOTAL (6 meses) mg/dL	479	169,05	39,757	,075	,075	-,041	,075	,000 <sup>c</sup>
TRIGLC (6 meses) mg/dL	476	148,92	77,133	,112	,112	-,089	,112	,000 <sup>c</sup>
HDL-C (6 meses) mg/dL	480	41,35	10,283	,081	,081	-,035	,081	,000 <sup>c</sup>
LDL-C (6 meses) mg/dL	471	98,58	31,635	,079	,079	-,047	,079	,000 <sup>c</sup>
PRIMEIRO VALOR DE HbA1c	719	8,1342	1,93463	,079	,079	-,059	,079	,000 <sup>c</sup>
TOTAL DE CUSTO DE MEDICAMENTOS	726	526,1026	385,84399	,086	,064	-,086	,086	,000 <sup>c</sup>
TOTAL HC + SIGTAP	726	148,8340	69,22098	,064	,064	-,030	,064	,000 <sup>c</sup>
VALOR TOTAL DE CONSULTAS	726	34,5237	30,10329	,332	,332	-,284	,332	,000 <sup>c</sup>
VALORinternação	30	19444,3063	16293,39518	,208	,208	-,129	,208	,002 <sup>c</sup>
custo total paciente DM2	726	1512,9440	5088,32609	,434	,434	-,387	,434	,000 <sup>c</sup>

a. A distribuição do teste é Normal.

b. Calculado dos dados.

c. Correção de Significância de Lilliefors.

NOTA: Valores de significâncias inferiores a 0,05 demonstram distribuição não normal.

## APÊNDICE B - PREÇO UNITÁRIO DOS MEDICAMENTOS (CONTINUA)

MEDICAMENTOS	CONC.	FONTE	APRESENTAÇÃO	PREÇO
<b>ANTIDIABÉTICOS</b>				
Gliclazida	30mg	CEMEPAR	comp. de lib. Cont	R\$ 0,4200/cp
Gliclazida	60mg	CEMEPAR	comp. de lib. Cont	R\$ 0,8300/cp
Glibenclamida	5mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0153/cp
Insulina NPH	100UI	CEMEPAR	suspensão injetável	R\$ 11,6000/fco
Insulina regular	100UI	CEMEPAR	suspensão injetável	R\$ 11,2900/fco
Seringa com agulha	100UI	Consórcio	-	R\$ 0,1990/ser
Metformina	500mg	CEMEPAR	comprimido	R\$ 0,0700/cp
Metformina	850mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0441/cp
Ácido acetilsalicílico	100mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0226/cp
Amiodarona, cloridrato	200mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,1987/cp
Anlodipino, besilato	5mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0164/cp
Atenolol	50mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0234/cp
Atorvastatina	20mg	CEMEPAR	comprimido	R\$ 0,2443/cp
Atorvastatina	40mg	CEMEPAR	comprimido	R\$ 1,4100/cp
<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>CONC.</b>	<b>FONTE</b>	<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>PREÇO</b>
<b>CARDIOVASCULAR E DISLIPIDEMIA</b>				
Bezafibrato	200mg	CEAF	comprimido	R\$ 0,3521/cp
Captopril	25mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0177/cp
Carvedilol	3,125mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0489/cp
Carvedilol	6,25mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0530/cp
Carvedilol	12,5mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0672/cp
Carvedilol	25mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0740/cp
Ciprofibrato	100mg	CEMEPAR	comprimido	R\$ 0,7600/cp
Clopidogrel	75mg	CEMEPAR	comprimido	R\$ 0,2855/cp
Digoxina	0,25mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0282/cp
Enalapril	5mg	CEMEPAR	comprimido	R\$ 0,0400/cp
Enalapril	10mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0402/cp
Enalapril	20mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0395/cp



## APÊNDICE B - PREÇO UNITÁRIO DOS MEDICAMENTOS (CONCLUSÃO)

Espironolactona	25mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0900/cp
Espironolactona	100mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,2048/cp
Fenofibrato	200mg	CEMEPAR	cápsula	R\$ 1,0580/cp
Furosemida	40mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0192/cp
Hidroclorotiazida	25mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0140/cp
Isossorbida	5mg	CEMEPAR	comp. sub-lingual	R\$ 0,0300/cp
Isossorbida	20mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0737/cp
Losartana	50mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0484/cp
Metildopa	250mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0970/cp
Metoprolol, succinato	25mg	CEMEPAR	comp. de lib. Cont	R\$ 0,3200/cp
Metoprolol, succinato	50mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,9720/cp
Metoprolol, tartarato	100mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,1890/cp
Nifedipino	10mg	CEMEPAR	comprimido	R\$ 0,0300/cp
Pentoxifilina	400mg	CEMEPAR	comprimido	R\$ 0,0500/cp
Propranolol	40mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0179/cp
Sinvastatina	20mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0428/cp
Sinvastatina	40mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0900/cp
Verapamil, cloridrato	80mg	Consórcio	comprimido	R\$ 0,0509/cp

\*CONC. = Concentração

\*\*CEAF = Componente especializado da atenção farmacêutica

\*\*\*comp. de lib. cont. = Comprimido de liberação controlada

## APÊNDICE C - VALORES DE EXAMES (CONTINUA)

EXAMES SIGTAP	VALOR UNITÁRIO (R\$)	N (%)	VALOR TOTAL (R\$)
Hormônio da paratireoide (PTH)	43,13	341 (47,0)	20.443,62
Hemoglobina glicada (HbA1c)	7,86	719 (99,0)	11.758,56
Hormônio estimulante da tireóide (TSH)	8,96	649 (89,4)	9.838,08
Tiroxina 4 livre (T4l)	11,6	492 (67,8)	8.410,00
Vitamina D	15,24	308 (42,4)	6.629,40
HDL	3,51	711 (97,9)	5.201,82
LDL	3,51	711 (97,9)	5.201,82
Triglicérides	3,51	711 (97,9)	5.201,82
Microalbuminúria	8,12	395 (54,4)	4.043,76
Hemograma	4,11	551 (75,9)	3.394,86
Colesterol total	1,85	711 (97,9)	2.741,70
Creatinina	1,28	654 (90,1)	2.168,20
Vitamina B12	15,24	113 (15,6)	2.011,68
Teste ergométrico	30	45 (6,2)	1.350,00
Creatina fosfoquinase (CPK)	3,68	289 (39,8)	1.346,88
Transaminase glutâmico-oxalacética	2,01	427 (58,8)	1.163,79
transaminase glutâmico-pirúvica	2,01	422 (58,1)	1.147,71
Ferritina	15,59	63 (8,7)	1.122,48
Anti-tireoglobulina	17,16	60 (8,3)	1.063,92
Cálcio sérico	1,85	378 (52,1)	1.056,35
Potássio sérico	1,85	403 (55,5)	958,30
Fosfato sérico	1,85	329 (45,3)	862,10
Sódio sérico	1,85	317 (43,7)	730,75
Clarence de creatinina	3,51	160 (22,0)	694,98
Ureia	1,85	268 (36,9)	582,75
Ecocardiograma	5,51	94 (12,9)	530,45
Holter	30	13 (1,8)	420,00
Testosterona total	10,43	26 (3,6)	281,61
Fosfatase alcalina	2,01	89 (12,3)	192,96

continua

## APÊNDICE C - VALORES DE EXAMES (CONCLUSÃO)

Ferro sérico	3,51	44 (6,1)	171,99
Parcial de urina	3,7	39 (5,4)	148,00
Exame de fundo de olho	3,37	37 (5,1)	128,06
Taxa de filtração glomerular (TFG)	63,22	2 (0,3)	126,44
Tiroxina 3 (T3)	8,71	11 (1,5)	121,94
Gamaglutamiltranspeptidase (Gama GT)	3,68	24 (3,3)	106,72
Transferrina	4,12	16 (2,2)	70,04
Tempo de ativação da protrombina (TAP)	2,73	21 (2,9)	65,52
Ácido úrico	1,85	29 (4,0)	57,35
Ultrassonografia de aparelho urinário	24,2	71 (9,8)	48,40
Capacidade de ligação do ferro (CTLF)	2,01	22 (3,0)	44,22
Bilirrubina total	2,01	18 (2,5)	38,19
Ultrassonografia de abdome total	37,95	1 (0,1)	37,95
Proteína C reativa	2,83	7 (1,0)	19,81
Magnésio sérico	2,01	8 (1,1)	16,08
Velocidade de hemossedimentação (VHS)	2,73	5 (0,7)	13,65
Dosagem de Insulina	10,17	1 (0,1)	10,17
<b>TOTAL SIGTAP</b>			<b>101.774,88</b>
<b>EXAMES HC - SEPLAN</b>			
Perfil glicêmico	3,84	664 (91,5)	4.930,56
Relação albumina/creatinina	1,12	380 (52,3)	611,84
Anti-tireoperoxidase (ATPO)	11,52	51 (7,0)	299,52
Glicemia de jejum	1,28	179 (24,7)	289,28
Albumina	1,28	53 (7,3)	71,68
Creatinina urinária	1,28	51 (7,0)	67,84
<b>TOTAL HC - SEPLAN</b>			<b>6.270,72</b>
<b>TOTAL EXAMES</b>			<b>108.045,60</b>

## APÊNDICE D: TABELA GERAL DE INTERNAÇÕES

NOME	ID	IMC	DX	COMORBIDADES	VALOR E DATA DE REALIZAÇÃO DE HbA1c (%)				MOTIVO DE INTERN.	DIAS INT.	MEDICAMENTOS EM USO	CUSTOS AMBULATORIAIS (R\$)				
												MED.	EXAM.	CONS.	INTERN.	TOTAL
BM	64	22,5	20	HAS, DSLP	01/12 (12,2)				ANGIO /SCA	28	MTF; NPH; ENL; SVT; CVD; CLG	653,55	38,32	70,00	27.169,24	27.931,11
EA	61	29,5	16	HAS, DSLP	10/13 (8,4)	05/12 (8,0)	10/11 (8,7)	07/11 (11,0)	SCA	2	MTF; NPH; GLZ; ENL; AAS; ATV; MTL	1.027,21	96,62	50,00	4.130,93	5.304,76
IVM	68	40,4	29	HAS, DSLP, NEFRO, NEURO, RETINO, IRC	02/14 (7,1)	08/13 (10,3)	04/13 (11,1)	11/12 (9,3)	DM	8	NPH; REG; AAS; SVT; LST; FSD; ANL	1.048,97	211,51	60,00	9.590,04	10.910,52
LRF	65	20,4	18	HAS, MA	12/12 (9,6)	06/12 (10,4)	04/12 (8,7)	12/11 (9,7)	IRC	21	NPH; ENL; AAS; SVT; FSD	693,39	211,93	40,00	30.095,73	31.041,05
EL	54	31,8	9	HAS, DSLP, NEFRO, NEURO, HIPOT	11/12 (16,6)	04/12 (12,9)	06/11 (13,3)	02/11 (12,5)	DM	4	MTF; NPH; REG; ENL; AAS; ATV; HCT	21.59,71	190,86	110,00	4.237,99	6.698,55
PHS	53	25,1	18	HAS, DSLP, NEURO, MA	08/13 (7,9)	06/13 (10,1)	11/12 (8,8)	05/12 (7,1)	CIC	10	MTF; NPH; REG; ENL; AAS; SVT;	748,76	186	30,00	9.703,3	10.668,06
AL	70	26,3	16	NEURO, RETINO, AMPUT	12/12 (9,9)	06/12 (9,0)	12/10 (7,7)	05/10 (8,1)	AVC	14	NPH; AAS; LST; ATL; CLG	499,25	166,59	30,00	12.697,91	13.393,75

ANO	50	29,8	2	HAS, DSLP, NEURO, RETINO	10/13 (8,0)	09/11 (10,9)			DM	5	NPH; REG; ENL; AAS; SVT	852,42	68,4	20,00	5.993,78	6.934,60
DR	61	28,1	20	HAS, DSLP, NEURO	10/12 (10,3)				HAS	5	MTF; NPH; AAS; SVT; HCT; CPT; CVD; ISB; DGX	454,84	82,8	20,00	38.534,58	39.092,22
MCGG	64	30	22	HAS, DSLP	07/13 (7,1)	06/11 (5,4)			SCA	10	MTF; NPH; AAS; HCT; CPF;	622,61	33,03	20,00	13.445,31	14.120,95
GM	76	25,3	9	HAS, DSLP	12/12 (5,9)	05/12 (6,2)	07/11 (6,7)	11/10 (6,6)	CIC	24	MTF; GBC; AAS; SVT; ANL; CPT; CVD; NFD	165,82	25,31	30,00	45.374,16	45.595,29
VRB	56	28,8	10	HAS, DEPRES	08/12 (10,1)	05/12 (8,7)	02/12 (9,9)	05/11 (9,1)	ANGIO	5	MTF; NPH; REG; AAS; SVT; LST; CVD; CL G	685,72	111,04	60,00	11.088,33	11.945,10
FBN	75	27,7	26	HAS. HIPO, AMPUT	05/12 (5,5)	10/11 (5,3)	03/11 (5,2)	08/10 (5,6)	AMPUT.	31	MTF; ENL; SVT; HCT; ANL	95,22	136,47	30,00	58.608,29	58.869,98
JAFI	69	32	11	DSLPI, NEURO, RETINO	12/12 (6,0)	02/12 (7,6)	12/11 (6,7)	03/11 (7,3)	Pancreato- duodenect omia	48	MTF; NPH;	582,37	125,2	50,00	60.070,56	60.828,13
TOP	79	27,4	26	HAS, OSTEOPE	07/13 (7,4)	12/12 (7,2)	12/11 (8,8)	08/11 (9,2)	DM	6	MTF; NPH; AAS; LST; FSD; MTD;	441,10	164,69	20,00	6.356,98	6.982,77
RMP	59	26,5	12	HAS, DSLP, HIPOT, OSTEOPE, MA	06/14 (6,9)	10/13 (6,0)	03/13 (6,0)	01/12 (6,0)	Laparotomi a	14	MTF; NPH; ENL; AAS; SVT; HCT; ANL	398,51	305,95	30,00	17.520,58	18.255,04

ESC	59	24,5	27	HAS, DSLP	07/13 (7,4)	10/12 (8,3)	03/11 (7,2)	11/10 (7,9)	SCA	15	MTF; NPH; REG; ENL; AAS; HCT; ANL	761,93	139,83	150,00	25.226,97	26.278,72
SH	66	29,3	10	HAS, DSLP, MA	07/14 (7,0)	07/13 (7,9)			ANGIO	20	MTF; GBC; ENL; AAS; ATV; ANL; CVD; ISB; CLG	504,73	228,13	50,00	40.334,32	41.117,17
AC	63	27,4	21	HAS	10/13 (7,0)	05/13 (7,3)	08/12 (6,6)	01/12 (6,6)	CIC	9	MTF; NPH; ENL; AAS; ANL; CPT	329,36	177,81	36,30	8.732,97	9.276,44
VM	82	24,2	30	DSLP, CATAR	06/13 (4,9)	05/12 (5,7)	06/11 (6,1)	11/10 (7,6)	AVC	7	MTF; GLZ; AAS; SVT; FSD; CVD; CLG; AMD	455,10	41,21	20,00	8.391,29	8.907,60
NKV	48	30,2	17	DSLP	07/13 (8,2)	05/11 (6,6)	09/10 (6,9)	01/10 (7,2)	Anemia	15	MTF; AAS; SVT	71,17	64,63	20,00	15.892,45	16.048,25
MCFA	58	40,6	20	HAS, DSLP, NEFRO, NEURO, RETINO, AMPUT	03/12 (7,1)	09/11 (7,9)	04/11 (7,7)	12/10 (8,2)	SCA	7	MTF; NPH; REG; ENL; SVT; LST; FSD; ANL; CVD	1.135,38	130,1	160,00	6.792,31	8.217,79
LRV	68	29,7	8	HAS, DSLP	06/13 (7,4)	11/12 (6,7)	12/11 (7,0)		SCA	15	MTF; AAS; ATV; LST; HCT; MTP; CLG	1.141,81	84,88	80,00	19.544,30	20.850,98
PCG	56	23,4	24	DSLP, RETINO	11/12 (8,8)	05/12 (6,7)	11/11 (8,0)	03/11 (7,4)	Implante peniano	3	NPH; AAS; SVT	354,41	119,31	20,00	3.397,18	3.890,90
EWS	73	25,8	30	HAS, DSLP, HIPOT, DEPRES	05/13 (9,7)				IAM	14	MTF; ENL; AAS; SVT; HCT; CVD	157,93	250,76	30,00	13.584,62	14.023,31

MJM	84	34,6	13	HAS, HIPOT	02/14 (5,6)	06/13 (5,5)	10/12 (6,2)	11/11 (6,1)	ICC	8	MTF; ENL; AAS; SVT; FSD; DGX	81,29	243,01	80,00	17.741,33	18.145,63
AMSR	84	29,8	23	DSLIP, NEURO, OSTEOPE	01/14 (6,4)	05/13 (6,9)	10/12 (7,1)	11/11 (10,3)	SCA	17	MTF; NPH; AAS; SVT; LST; HCT; ANL	439,84	214,9	80,00	16.495,61	17.230,35
DM	44	41	5	HAS, DSLIP	07/13 (7,1)	01/13 (7,3)	09/12 (8,1)	04/12 (7,5)	AVC	1	MTF; GBC; ENL; AAS; SVT; HCT; ANL	164,66	180,79	20,00	906,99	1.272,45
JTS	60	34,5	14	HAS, DSLIP, HIPO, IRC	09/12 (8,4)	03/12 (8,5)	06/11 (7,2)	11/10 (6,7)	ANGIO	19	NPH; REG; ENL; AAS; ATV; FSD; BZF; CVD; ISB; CLG	1.586,44	209,85	30,00	42.135,67	43.961,96
CSL	63	42,9	9	HAS, DSLIP, NEFRO, IRC, CATAR	10/13 (14,6)	08/12 (11,1)			DM	9	NPH; REG; SVT; LST; FSD; ANL; ESP; DGX	1.352,97	226,14	20,00	9.535,47	11.134,58

**TÍTULOS:** ID:Idade; IMC: Índice de Massa Corporal; DX: Diagnóstico **COMORBIDADES:**HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DSLIP: Dislipidemia; NEFRO: Nefropatia; NEURO: Neuropatia; RETINO: Retinopatia; HIPOT: Hipotireoidismo; OSTEOPE: Osteopenia; AMPUT: Amputação; DEPRES: Depressão; MA: Microalbuminúria; IRC: Insuficiência Renal Crônica; CATAR: Catarata.

**INTERNAÇÕES:** ANGIO: Angioplastia; SCA: Síndrome Coronariana Aguda; DM: Tratamento Diabetes; CIC: Cardiopatia Isquêmica Crônica; AVC: Acidente Vascular Cerebral; AMPUT: Amputação; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva. **MEDICAMENTOS:** MTF: Metformina; NPH: Insulina NPH; REG: Insulina Regular; ENL: Enalapril; SVT: Sinvastatina; CVD: Carvedilol; CLG: Clopidogrel; GLZ: Gliclazida; AAS: Ácido Acetilsalicílico; ATV: Atorvastatina; MTL: Metoprolol; LST: Losartana; FSD: Furosemda; ALN: Anlodipino; ISB: Isossorbida; DGX: Digoxina; CPF: Ciprofibrato; GBC: Glibenclamida; CPT: Captopril; NFD: Nifedipino; BZF: Bezafibrato.